

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik, Klinik B
der Universität Düsseldorf

(Direktor: Prof. Dr. W. Bircks)

Langzeitperfusionen mit Membranoxygenierung unter reduzierter
Heparindosierung

(Tierexperimentelle Untersuchungen und erste klinische Anwendung)

Habilitationsschrift

der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
zur Erlangung der *venia legendi*

vorgelegt von
Jörg-Alexander Herzer

1979

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik, Klinik B
der Universität Düsseldorf

(Direktor: Prof. Dr. W. Bircks)

Langzeitperfusionen mit Membranoxygenierung unter reduzierter
Heparindosierung

(Tierexperimentelle Untersuchungen und erste klinische Anwendung)

Habilitationsschrift

der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
zur Erlangung der *venia legendi*

vorgelegt von

Jörg-Alexander Herzer

1979



II.

A. Einführung

1. Aufgabenstellung

2. Zielsetzung

3. Zusammenfassung

1. Einführung des Systems in die Praxis

2. Vorteile des Systems für den Anwender

3. Verfahren zur Realisierung des Systems

B. Beschreibung des Systems

C. Ergebnisse

1. Ergebnisse der Realisierung

1.1. Realisierungsergebnisse

1.2. Nutzen, Vorteile, Nachteile, Risiken

2. Beschreibung des Systems

3. Zusammenfassung

3.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

3.2. Zusammenfassung der Ergebnisse der Realisierung

3.3. Zusammenfassung der Ergebnisse der Realisierung

3.4. Zusammenfassung

3.4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse der Realisierung

3.4.2. Zusammenfassung der Ergebnisse der Realisierung

3.4.3. Zusammenfassung der Ergebnisse der Realisierung

3.4.4. Zusammenfassung der Ergebnisse der Realisierung

3.4.5. Zusammenfassung der Ergebnisse der Realisierung

3.4.6. Zusammenfassung der Ergebnisse der Realisierung

3.4.7. Zusammenfassung der Ergebnisse der Realisierung

Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft

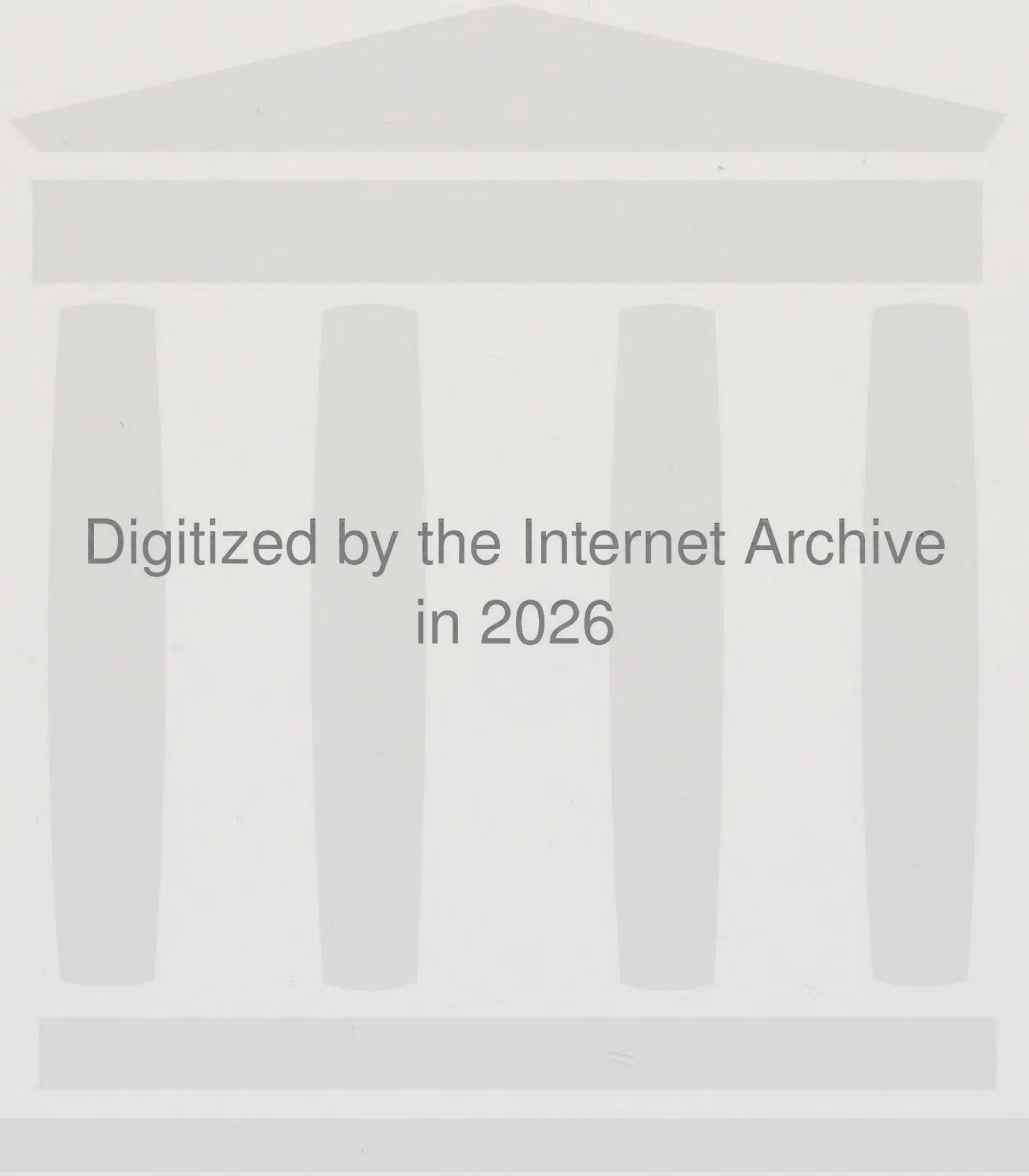
(Sonderforschungsbereich Kardiologie Düsseldorf)

3.5. Zusammenfassung der Ergebnisse der Realisierung

3.6. Zusammenfassung der Ergebnisse der Realisierung

3.7. Zusammenfassung der Ergebnisse der Realisierung

D. Zusammenfassung



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548220_0029

III.

A. <u>Inhaltsverzeichnis</u>	Seite
------------------------------	-------

A. Inhaltsverzeichnis	III
-----------------------	-----

B. Erläuterungen der Abkürzungen	V
----------------------------------	---

C. <u>Einleitung</u>	
----------------------	--

1. Indikation zur extrakorporalen Membranoxygenation
2. Technik der extrakorporalen Membranoxygenation
3. Verfahren zur Verbesserung der Blutkompatibilität extrakorporaler Kreislauf-Systeme

D. <u>Problemstellung und Zweck der Untersuchungen</u>	
--	--

E. <u>Methodik</u>	
--------------------	--

1. Extrakorporales Kreislauf-System

- 1.1 Membranoxygenator

- 1.2 Kanülen, Konnektoren, Reservoir, Schläuche

2. Beschichtung des extrakorporalen Kreislauf-Systems

3. Tierversuche

- 3.1 Versuchstiere und Anästhesietechnik

- 3.2 Kanülierung und extrakorporale Perfusionstechnik

- 3.3 Versuchsablauf und Heparinisierung

- 3.4 Meßgrößen

- 3.4.1 Blutdrucke, Herzzeitvolumen, extrakorporale Blutflußrate, EKG, Temperatur, Differenzdruck

- 3.4.2 Messungen aus Blutproben: O₂-Sättigung, O₂-Gehalt, pO₂, pCO₂, Elektrolyte, Hämoglobinkonzentration, Gesamt-Eiweiß, Fibrinogen, aktivierte Gerinnungszeit, TPZ (Quick-Wert), PTT, PT, Blutzellenzählung, Enzymaktivitäten, freies Hämoglobin.

- 3.4.3 Berechnungen

- 3.5 Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen

- 3.6 Histologische Untersuchungen

- 3.7 Methoden zur statistischen Berechnung

4. Klinische Langzeitperfusion

F. Ergebnisse

1. Ablauf der experimentellen Untersuchungen
2. Inspektion des extrakorporalen Kreislaufsystems
3. Gasaustausch und Druckverhalten über dem Oxygenator
4. Verhalten der laborchemischen Parameter
5. Verhalten der gerinnungsphysiologischen Parameter
6. Rasterelektronenmikroskopische Befunde
 - 6.1 Voruntersuchungen
 - 6.2 Hauptversuche
7. Histologische Untersuchungsbefunde
8. Klinische Langzeitperfusion

G. DiskussionH. ZusammenfassungI. LiteraturverzeichnisK. Tabellen- und Bildanhang

8. Erläuterungen der Abkürzungen

ARI	akute respiratorische Insuffizienz
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
MO	Membranoxygenator
EKBF	extrakorporale Blutflußrate
SSR	Standard Silikongummi
FFSR	füllstofffreier Silikongummi
RBF	rated blood flow
AGZ	aktivierte Gerinnungszeit
Part	arterieller Blutdruck
ZVD	zentralvenöser Blutdruck
HZV	Herzminutenvolumen
AVDO ₂	arteriovenöse Sauerstoffdifferenz
SEM	Rasterelektronenmikroskopie
TDMAC	Tridodecylmethyl-Ammoniumchlorid
MTCAC	Methyltricapryl-Ammoniumchlorid
ECPFB	Ethylcellulose-Perfluorobutyrat
PPG	Polyvinyl-Polyurethan-Graphit
PDMS	Polydimethylsiloxan

C. Einleitung

C. 1. Indikation zur extrakorporalen Membranoxygenation

Die akute respiratorische Insuffizienz (ARI) als Folge primärer Lungenerkrankungen (5,7,8,9,53,54,56, 79,121,135) oder protrahierter Schockzustände unterschiedlicher Genese (18,28,55,76,78,85,90,105,115,115) kann sich infolge der Monopolstellung der Lunge bei der Sauerstoffversorgung des Organismus vom folgenlosen Symptom zum existenzlimitierenden Faktor ausweiten. Der kleiner werdende Wirkungsgrad der Lunge - von der respiratorischen Seite als Vermehrung der Totraumventilation, von der hämodynamischen Seite als Zunahme des intrapulmonalen Shuntvolumens auslegbar (105) - erlaubt die Erfassung von Ausmaß und Trend der vorliegenden Störung in der kranken Lunge und die Indikationsstellung zur extrakorporalen Membranoxygenierung (6, 13).

Seit den ersten klinischen Anwendungen von Membranoxygenatoren (MO) vor über 20 Jahren (20, 94) zum Transport von Sauerstoff in das Blut und Abtransport von Kohlendioxyd hat sich die Methode zu einer brauchbaren Technik partieller oder totaler kardiopulmonaler Kreislaufumgehung entwickelt. Die Vorteile eines Membranoxygenators, bei dem durch Kunststoffmembranen (17,27,38,60,64,66,70,92,95,96,117,120) die Gas- und Blutphase voneinander getrennt sind, gegenüber Oxygenatoren mit direktem Gas-Blutkontakt sind in zahlreichen Untersuchungen herausgearbeitet und zusammenfassend dokumentiert worden (48,58,63,72,91,113,116,119). Aus der eigenen experimentellen und klinischen Erfahrung unter Zugrundelegung eines Teils der aufgestellten Kriterien zur Bewertung von Oxygenatoren (Standard for blood gas exchangers, ASAIO 1976) wurden die Vorteile von Membranoxygenatoren bei stunden- bis tagedauernden extrakorporalen Perfusionen erkannt (29, 113).

Nach den ersten Erfolgen mit ECMO zur Behandlung von Zuständen akuter respiratorischer Insuffizienz im Jahre 1972 (54) sind bis 1976 weltweit in 233 Fällen weitere Behandlungsversuche unternommen worden (39).

Das Konzept der ECMO, bei dem ein zeitweiser Funktionsersatz bzw. eine Unterstützung der geschädigten Lungen bis zu ihrer erwarteten Heilung erzielt werden soll, war aber nur in 35 Fällen (15%) erfolgreich. Über die Ätiologie der akuten respiratorischen Insuffizienz der mit ECMO behandelten Patienten und der bei dieser Behandlung aufgetretenen Komplikationen wurde im deutsch- und englischsprachigen Schrifttum berichtet (31,80,99,118).

Technische und klinische Schwierigkeiten ergeben sich bis heute in der Kanülierungstechnik (32,50,65,87), der Wahl der Bypassrichtung (30,81,122,123,124), der verwendeten Membranen (53,80,132,136,137) und der Beherrschung der Blutgerinnungsprobleme (57,86,109,112).

Aufgrund der Behandlungsergebnisse (39) war es zwingend, neben der Überprüfung der klinischen Indikationen weitere Verbesserungen am extrakorporalen Kreislaufsystem, den Membranoxygenatoren und der Perfusionstechnik vorzunehmen.

Die Notwendigkeit zu diesen Maßnahmen ergibt sich aus einer Mortalitätsziffer von schätzungsweise 150.000 Patienten pro Jahr, die in den U.S.A. an akuter respiratorischer Insuffizienz sterben und von denen 0,5 - 1,0% als für die ECMO-Behandlung geeignet gehalten werden (62). Auf bundesdeutsche Verhältnisse übertragen ergäben sich pro Jahr etwa 75 - 100 Behandlungsfälle für ECMO. Der derzeit tatsächliche Stand ist aus Gründen der Kosten- und arbeitskraftintensiven Behandlung, der technischen Schwierigkeiten und des bislang noch fraglichen Behandlungserfolges praktisch gleich Null.

C. 2. Technik der extrakorporalen Membranoxygenation

Bei der Anwendung von ECMO wird venöses Blut aus dem Organismus drainiert, über ein Schlauchsystem einem Membranoxygenator zugeleitet und nach dem Gasaustausch wieder in den Organismus zurückgepumpt. Durch den Kontakt des Blutes mit dem extrakorporalen System ist die Notwendigkeit einer geeigneten Gerinnungshemmung gegeben. Das aus der praktischen Erfahrung im Umgang mit extrakorporalen Kreislaufsystemen in der offenen Herzchirurgie gewonnene Vorgehen der " System-Antikoagulation " mit intravenösen Heparingaben hat sich dabei gegenüber der "lokalen Antikoagulation" (129) des extrakorporalen Kreislaufes mit Heparin und Neutralisation durch Protamingabe vor Eintritt des Blutes in den Organismus durchgesetzt.

Um eine ausreichende Versorgung der Gewebe mit oxygeniertem Blut zu gewährleisten sind extrakorporale Blutflußraten (EKBF) notwendig, die mindestens 40 - 60 % des Gesamtkreislaufzeitvolumens ausmachen (81).

Dieser Umstand stellt besondere Erfordernisse an die Kanülierungstechnik. Während bei tierexperimentellen Perfusionen jeder beliebige Kreislaufabschnitt operativ erreicht werden kann, sind bei klinischen Perfusionen hier Grenzen gesetzt. Die Kanülierung zentraler Kreislaufabschnitte (rechter Vorhof, Aorta) über periphere Gefäße (Axillar- und Iliacalgefäße) mit Spezialkathetern hat sich als praktikabel erwiesen (50,87,124).

Im Zusammenhang mit der Kanülierungstechnik sich stellende Probleme ergeben sich durch die Verteilung des oxygenierten Blutes im Organismus (32,81,122,123). Hinsichtlich der möglichen Perfusionsrouten (veno-venös, veno-arteriell, gemischt veno-venös-veno-arteriell) ist nach Untersuchungen (30,32) die veno-venöse Technik von geringem Wert.

Bei Lage des arteriellen Rückflußkatheters in der Aortenwurzel (Abb. 13) mit Gewährung einer gleichmäßigen Verteilung des oxygenierten Blutes (Abb. 33) ist der veno-arteriellen Technik wegen des geringen Kanülierungsaufwandes gegenüber der gemischten Perfusionstechnik der Vorzug zu geben.

Unter dem Gesichtspunkt, das mechanische Bluttrauma durch das extrakorporale Kreislaufsystem so gering wie möglich zu halten, ist neben der Anwendung von Membranoxygenatoren das Betreiben des Kreislaufes mit nur einer Pumpe wünschenswert. Aus der Reihe unterschiedlicher Pumpkonstruktionen (Roller-, Kreisel- und Ventrikelpumpen) hat sich die Roller-Pumpe als zuverlässig und brauchbar erwiesen.

In den Membranoxygenator integrierte Wärmeaustauscher (Wassergegenstromprinzip) wie bei der Bramson-HLM und der GE-Dualung vermindern gegenüber zusätzlich in den extrakorporalen Kreislauf eingeschalteten Wärmeaustauscher die Gesamtfremdoberfläche und mindern das Bluttrauma. Den gleichen Effekt haben andere der Temperaturregulierung dienende Systeme, wie Wärme- bzw. Kühlmatten oder Gebläse, die das Schlauchsystem und den Oxygenator in einem abgeschlossenen Raum temperieren (vgl. E.1.). Die in der Herzchirurgie teilweise angewandten extrakorporalen Blutfilter zur Minderung der Gefahr von Mikroembolien (4,127) sind wegen ihrer hohen bluttraumatischen Wirkung bei Langzeitperfusionen nicht einzusetzen (45,46,52).

C. 3. Verfahren zur Verbesserung der Blutkompatibilität extrakorporaler Kreislaufsysteme

Die bei der Anwendung von extrakorporalen Kreislaufsystemen verursachten Veränderungen im Gerinnungssystem (2,3,25,37,103,112) und an den Thrombocyten (10,12,14,40,84) sind auf Interaktionen des Blutes mit den Fremdoberflächen zurückzuführen (19,26,34,36,88,89,106,134). Gerinnungsstörungen und Blutungen waren bisher die häufigsten und die ECMO-Behandlung limitierenden Komplikationen (39,99). Auch nach unserer klinischen Erfahrung in sechs Fällen (Abb. 1) waren in zwei Fällen unter systemischer Heparinisierung aufgetretene nicht beherrschbare Blutungen die unmittelbare Ursache für den letalen Ausgang. Im Zusammenhang mit der Entwicklung implantierbarer künstlicher Organe (z.B. Kunstherz) oder Ersatzteile (z.B. Herzklappen, Gefäße) wurde die Suche nach Materialien mit verbesserter Blutverträglichkeit intensiviert.

Die nachstehende Zusammenstellung (Abb. 2) führt einen Teil der in den letzten Jahren erprobten Verfahren auf. Die Schwierigkeit ihrer Bewertung liegt in der Tatsache begründet, daß es zur Zeit noch keine standardisierten Kriterien gibt, die hinsichtlich des komplexen Begriffes "Blutkompatibilität" die untersuchten Materialien ausreichend klassifiziert.

So sind die von den einzelnen Arbeitsgruppen beschriebenen Ergebnisse zum Teil Ausdruck ihrer angewandten Überprüfungsverfahren, die keinen direkten Vergleich mit den Ergebnissen anderer Arbeiten zu lassen. Erst in jüngster Zeit gewinnen Untersuchungen verschiedener Materialien unter Anwendung gleicher Methoden Bedeutung (24,41,83,107,128). Aber auch hier sind die gewonnenen Resultate noch keine Gewähr für eine universell bestehende, zufriedenstellende Biokompatibilität der Materialien in unterschiedlichen Anwendungsbereichen.

Es bleibt zur Zeit die Notwendigkeit, die sich in der Grundlagenforschung als blutkompatibel erwiesenen Materialien hinsichtlich ihres Verhaltens im einzelnen Anwendungsbereich zu überprüfen.

Der aus der bisherigen ECMO-Behandlung sich abzeichnende Wunsch nach einem extrakorporalen Kreislaufsystem aus Materialien, die es erlauben, auf eine Systemheparinisierung ganz oder teilweise verzichten zu können, führte aus der Reihe untersuchter Stoffe und Verfahren auch zur Anwendung bei Systemen zur Langzeitperfusion. Erste Berichte über tierexperimentelle Versuche hierzu mit Heparin- (100) und Naturkautschukbeschichtung (68) sowie die erfolgreiche klinische Anwendung graphitbeschichteter Kreislaufsysteme als Links-Herz-Bypass (131) ohne Antikoagulantien ließen die Hoffnung zu, ein heparinunabhängiges extrakorporales Kreislaufsystem mit Membranoxygenation in die Behandlung von ARI einführen zu können.

Chir.Klinik u. Poliklinik, Klinik B
Universität Düsseldorf

Jahr	Patient	Alter	Diagnose	Oxygenator	Perfusions- dauer (Std)	Ergebnis
1971	Sch. U.	10	Lungenoedem nach Korrektur eines partiellen AV-Kanals	Bramson	43	überlebend
1972	K. M.	31	Schocklunge Septikämie Nierenversagen nach Hysterektomie	Bramson	11	verstorben u.a. pulmonale u. subarachnoidale Blutungen
1973	Sch. M.	16	kardiale u. respi- ratorische Insuffi- zienz nach Korrektur einer TGA	Bramson	4	verstorben Herzinsuffizienz
1975	G. H.	19	Lungenoedem durch Übertransfusion nach Strumektomie	Kolobow (SSR)	42	verstorben u.a. pulmonale Blutungen
1975	R. S.	16	Virus-Pneumonie (?)	Kolobow (SSR)	15	verstorben Sepsis
1977	E. J.	14	Aspirations- pneumonie	Kolobow (FFSR)	81	verstorben Hirnoedem

Material	Verfahren	Verwendung	Literatur
FFSR (Filler Free Silicone Rubber)	Beschichtung	EKZ, MD, (TE)	Weathersby (133) Kolobow (68,70) Herzer (51)
PPG(Polyvinyl-Polyurethan-Graphit)	Beschichtung	EKZ (TE u. KE)	Wakabayashi (131)
Heparin	Oberflächenbindung	EKZ, MD, AV-Shunt (TE)	Lagergreen (73,74) Rea (100)
Polyalkylsulfone/Olefine Hyxsyn	Materialverarbeitung	MD (LE) Kunstherz	Ketteringham (61) Szycher (128)
ECPTB (Ethylcellulose Perfluorobutyrate)	Beschichtung	EKZ, MD (TE)	Bloom (15) Petersen (97)
Hystrel (Polyester Elastomer) Mobay (Polycarbonat-Polymer) Polyurethan (Adiprene, Avcothane) (Biomer, Tecoflex)	Materialverarbeitung Materialverarbeitung Materialverarbeitung	Kunstherz (LE u. TE)	Szycher (128) Lemm (82) Pierce (98)
Polypeptidester Acrylonitrile	Materialverarbeitung Materialverarbeitung	(LE) (LE)	Feijen (33) Courtney (22)
LE = Laboruntersuchungen (in-vitro Teste)		TE = Tierexperimentelle Untersuchungen	KE = Klinische Erprobung

D. Problemstellung und Zweck der Untersuchungen

Die Verwendung von Silikonkautschuk in der Medizin wurde vor über 20 Jahren eingeführt.

Als Basis-Polymer besteht es aus Polydimethylsiloxane (PDMS) oder einem seiner Derivate und weist eine geringe Elastizität auf (93).

Durch Zusatz von 20-35% eines Füllstoffes (Silica, Partikelgröße 100 Å) wird die Elastizität um das 200fache gesteigert, wodurch das Material zur Anwendung in Medizin und Industrie erst verarbeitungsfähig wurde.

Arbeiten von WEATHERSBY (133) und KOLOBOW (68,69,70) zeigten, daß der Füllstoffzusatz die Thrombogenität des PDMS entscheidend erhöht. Aus dieser Erkenntnis heraus entwickelten sie Verfahren, bei denen herstellungstechnisch verwendbarer Standard-Silikonkautschuk (SSR, mit Füllstoffen) mit füllstofffreiem Naturkautschuk (FFSR) beschichtet wurde (67) und setzten diese Technik zur Herstellung extrakorporaler Kreislaufsysteme und Oxygenatormembranen (fabric reinforced composite membrane) ein.

Nachdem andere von uns überprüfte Membranoxygenatoren auf Grund ihrer konstruktiven Merkmale (Travenol-Teflo-MO) und der Oberflächenbeschaffenheit der Oxygenatormembran (GE-Dualung) für Verfahren zur Verbesserung ihrer Blutkompatibilität uns als wenig geeignet erschienen waren, sollte in einer tierexperimentellen Untersuchungsreihe folgende Frage überprüft werden:

Kann mit der Methode der FFSR-Beschichtung ein heparinunabhängiges Langzeitperfusionssystem mit Membranoxygenierung erstellt werden, das Eingang in die klinische ECMO-Behandlung finden könnte.

Diese Frage nach einem einsatzfähigen Gesamtkonzept wurde anhand folgender Detailprobleme bei Langzeitperfusionen unter Heparinreduzierung untersucht:

Verhalten des Gerinnungssystems,

Verhalten der hämatologischen Parameter und der Blutzellschädigung,

Verhalten der MO-Funktion,

Verhalten der Beschichtungsoberflächen,
Auftreten von Mikroembolien im perfundierten Organismus.

Wir versuchten, aus den erzielten Resultaten und Erfahrungen der tierexperimentellen Untersuchungen erste Eindrücke zu gewinnen, ob durch eine FFSR-Beschichtung bei klinisch-praktischer Anwendung tatsächlich Vorteile für den Patienten zu erzielen sind.

E. Methodik

E.1. Extrakorporales Kreislaufsystem

E.1.1 Membranoxygenator

Bei den in Tab. 1 aufgeführten Versuchen ($n = 10$) wurde jeweils ein Sci-Med Kolobow mit $0,8 \text{ m}^2$ Membranoberfläche eingesetzt. Die konstruktiven Merkmale dieses Oxygenators sind in Abb. 3 wiedergegeben. Ein flacher Membran-Schlauch aus gewebeverstärktem Silikon-Gummi ist spiralenförmig als Spule auf einen Polycarbonat-Kern aufgewickelt, der nach beiden Seiten durch runde Abdeckplatten aus gleichem Material verschlossen wird. Die Abdeckplatten enthalten die Blutein- und auslaßstutzen, sowie einen Ein- und Auslaß für das Gas. Der gesamte Oxygenator ist mit einer festsitzenden Hülle aus Silikongummi nach außen dicht abgeschlossen. Die Teile des Oxygenators mit Blutkontakt (Membran, Kern, Abdeckplatten) waren herstellerseitig mit "filler-free-silicon-rubber" (FFSR) beschichtet.

Unter F.6. wird anhand der rasterelektronenmikroskopischen Befunde die Ultrastruktur der Membran beschrieben. Der Innenteil des Membranschlauches ist die Gasströmungsseite. Ein Distanzgitter im Membranschlauch, sowie mehrere versetzt in der Spirale angebrachte Auslaßschläuche gewährleisten einen gleichmäßig verteilten Gas-Zufluß und CO_2 -Abfluß. Ein alternierendes Vacuum von $1,0 - 4,0 \text{ mH}_2\text{O}$ mit einer Frequenz von $3 - 4/\text{min}$ reguliert den Gasdurchfluß, der entsprechend dem erzeugten Vacuum zwischen $1,0$ und $4,0 \text{ l/min}$ variierte. Bei konstantem extrakorporalem Blutfluß von 1 l/min ergab sich ein mittleres Gas-Blutflußverhältnis von $2:1$ (Tab. 2). Als Gas wurde reiner Sauerstoff verwendet. Der Sauerstoff diffundiert durch die Membran aus dem Inneren des Schlauches in das Blut, das als dünner Film zwischen den Windungen des spiralig aufgewickelten Membranschlauches fließt.

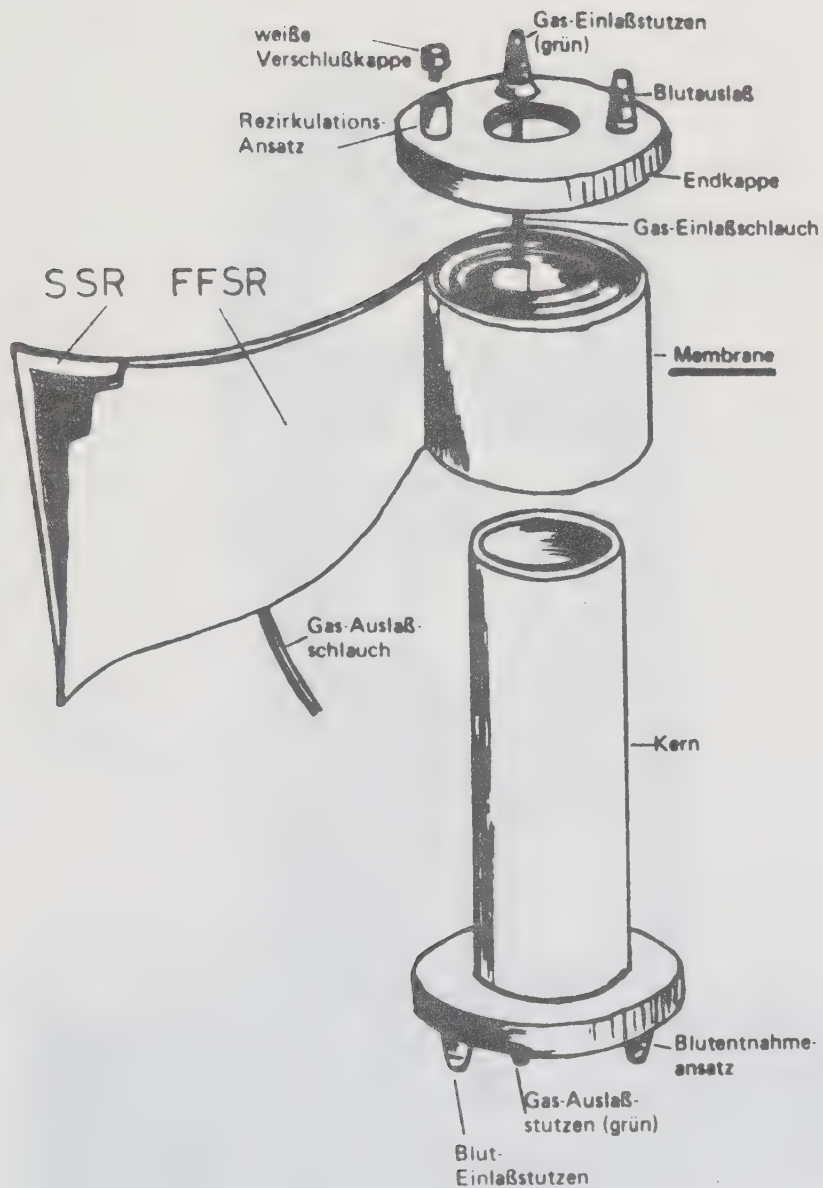
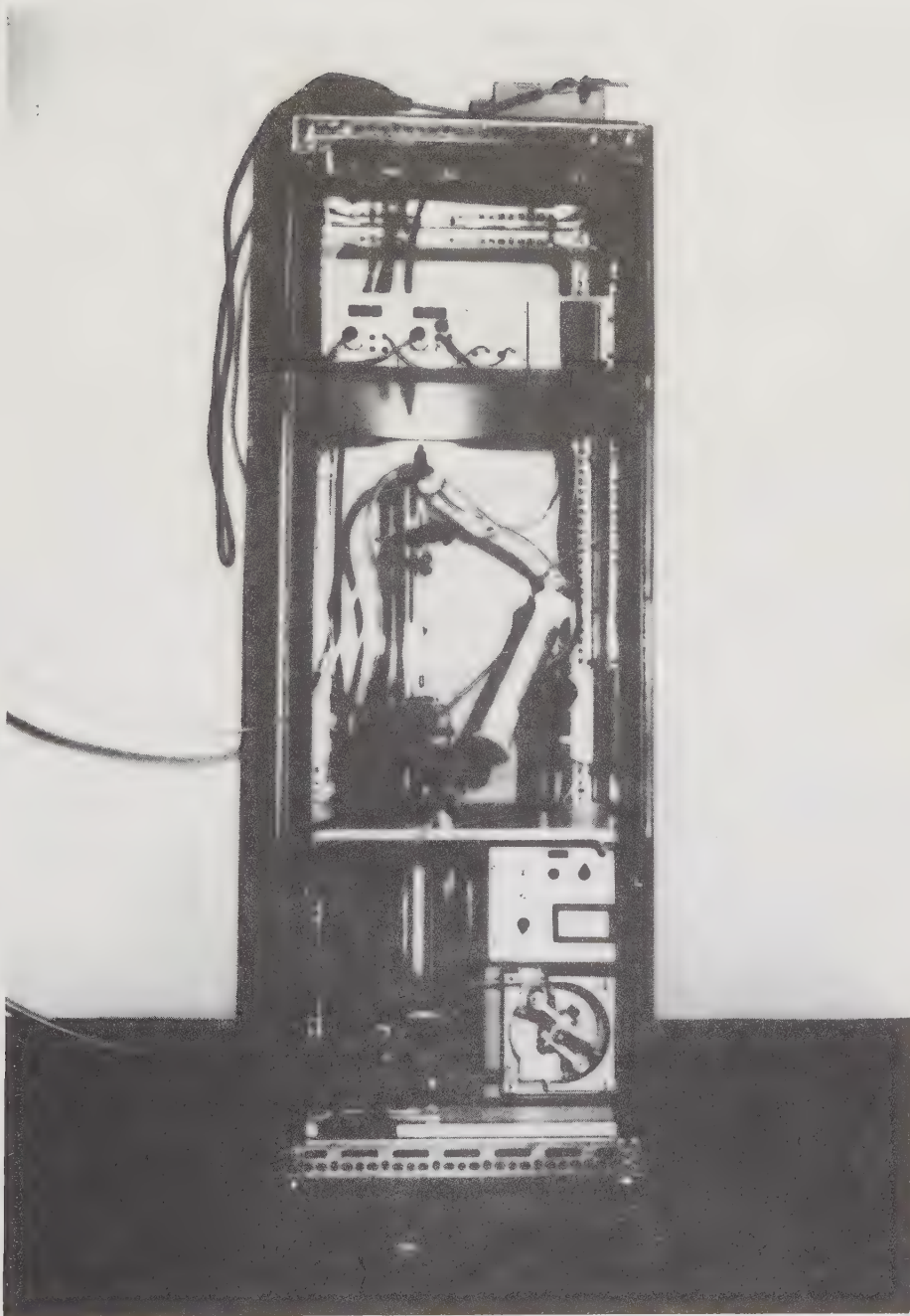


Abb. 4

Herzlungenmaschine
(HLM) zur Langzeitperfusion mit
Sci-Med Kolobow-MO



Voruntersuchungen ergaben für den Sci-Med Kolobow MO im Vergleich zu anderen Membranoxygenatoren zufriedenstellende Gas-Transfer-Ergebnisse (47,49).

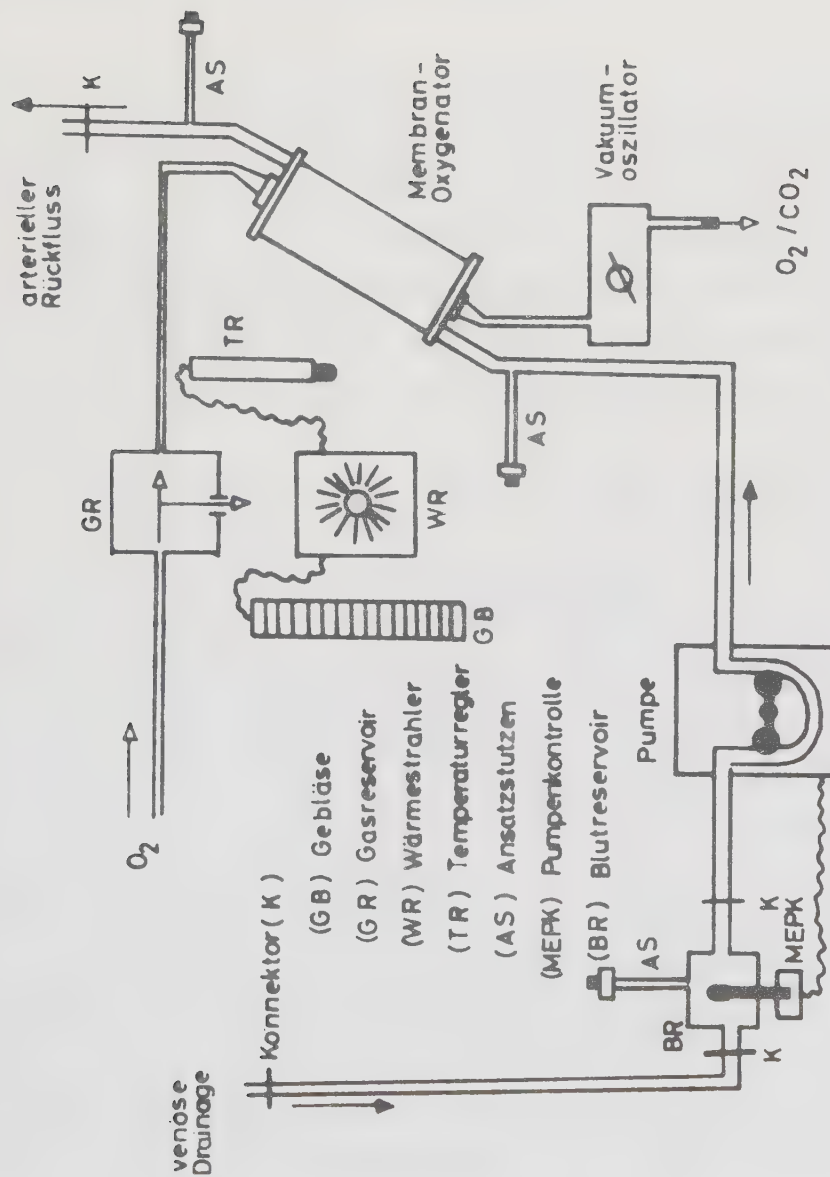
Sie betragen unter Einhaltung definierter Bedingungen für den O_2 -Transfer 60 - 70 ml/min/m² und für den CO_2 Transfer 37 - 40 ml/min/m². Diese Leistung entspricht einem " Rated - Blood - Flow " (RBF) von etwa 1,0 - 1,2 l/min/m² (11).

E.1.2 Kanülen, Konnektoren, Reservoir, Schläuche

Das gesamte extrakorporale System war zu einer praktischen Funktionseinheit zusammengefaßt (Abb. 4) und bestand im Detail aus folgenden Komponenten:

Membranoxygenator	O_2 -Reservoir oscillierende Vacuumerzeugung O_2 -Flowmeter Vacuummesser
Venöses Minireservoir	mechanoelektrische Pumpkontrolle
Infrarotstrahler und Gebläse	thermostatgeregelte Temperatur- kontrolle
Rollerpumpe	Flowkontrolle durch Drehzahl- anzeige bei okklusiver Rollen- einstellung "Ausliterung" vor und nach jedem Versuch
Schläuche	Silikon-Gummi
Konnektoren	polierter Edelstahl
Kanülen	LYCRA ^R

Das Kreislaufsystem ist schematisch in Abb. 5 festgehalten.

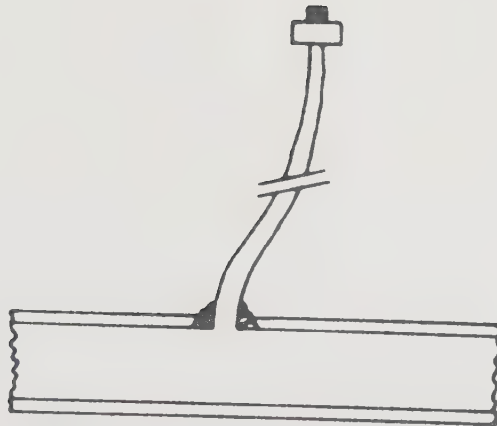


Zur Reduzierung mechanischer Blutschädigung und Aktivierung des Gerinnungssystems waren die Blutkontaktflächen klein gehalten. Die Möglichkeit einer hohen Druckbelastung des Sci-Med Kolobow-MO bis 600 mmHg erlaubte eine Einpumpenanordnung, bei der das schwerkraftdrainierte Blut durch den Oxygenator gepumpt wurde. Der Füllzustand des Minireservoirs verhinderte über einen Aus- Einschaltmechanismus der Rollerpumpe ein Ansaugen der venösen Kanüle bei unzureichender Drainage. Das Minireservoir wurde nach strömungstechnischen Gesichtspunkten während der laufenden Versuchsreihe geändert (M 1 und M 2). Die Gründe hierfür werden unter F.2. dargelegt.

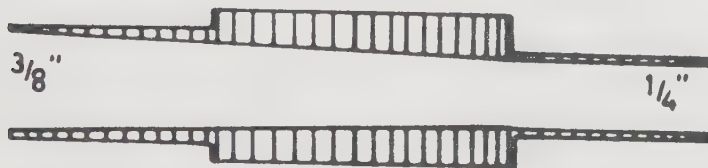
Zur Einsparung eines in den Kreislauf üblicherweise eingeschalteten Wärmeaustauschers wurde der Raum um den Oxygenator temperiert. Ein Wärmeverlust fand an der Körperoberfläche des Versuchstieres und dem ab- bzw. zuführenden Schlauchsystem statt. Die Erwärmung erfolgte durch die regulierbare Umgebungstemperatur des Oxygenators. Dieses Verfahren hatte sich in Vorversuchen als ausreichend erwiesen, um bei Langzeitperfusionen die Körpertemperatur weitgehend konstant zu halten.

Auf eine elektromagnetische Messung der extrakorporalen Blutflußrate (EKBF) konnte verzichtet werden, da die Überprüfung der Pumpleistung vor und nach dem Versuch (Ausliterung) keine Abweichungen ergab und damit ein gleichbleibender Blutfluß in ausreichender Genauigkeit für diese Versuche gewährleistet war. Die Schlauchverbindungen bestanden aus 1/4" Silikon-Gummi-Schläuchen, in die zur Entnahme von Blutproben auf der venösen und arteriellen Seite dünnkalibrige und langstreckige Abnahmeschläuche eingearbeitet waren (Abb. 6).

Als Verbindung zwischen dem 3/8" starken Schlauchstück aus Silikon-Gummi in der Rollenpumpe und den übrigen Schlauchabschnitten, sowie zwischen Schlauchsystem und Kanülen wurden Zwischenstücke aus poliertem Stahl verwendet. Die Übergänge waren so "kantenfrei" wie technisch möglich gehalten (Abb. 6), wozu sich Stahl als Werkmaterial besonders eignete, um unnötige Turbulenzen zu vermeiden.



langer, dünner Schlauchansatz zur Entnahme von
Blutproben



Querschnitt durch Stahlkonnektor



Querschnitt durch Kanüle-Schlauchverbindung

Die Kanülen bestanden aus stahlfederverstärkten Polyurethanschläuchen (LYCRA⁺) von 5 mm Innendurchmesser auf der arteriellen und 7 mm auf der venösen Seite. Der kalibrierangepasste Übergang der unterschiedlichen Querschnitte von Kanüle und Schlauch wurde durch Ausgießen des Schlauchansatzes hergestellt (Abb. 6). Diese Kanülen erlauben auf Grund ihrer Dünnwandigkeit höhere Blutflußraten als andere Kunststoff-Kanülen mit gleichem Außendurchmesser.

+ LYCRA / DU Pont, USA

E. 2. Beschichtung des extrakorporalen Kreislaufsystems

Die bei den Versuchen verwendeten Oxygenatoren waren herstellerseitig mit FFSR beschichtet.

Schläuche, Minireservoir, Konnektoren und Kanülen wurden in eigener Fertigung blutkontaktseitig in der Technik von KOLOBOW (67) mit FFSR beschichtet.

Hierzu wurden Naturkautschuk ⁺ (füllstofffreies Silikon-gummi) mit Toluol ⁺⁺ im Gewichtsverhältnis 1:4 für 24 Std im Schüttler gleichmäßig vermischt. Mit dem entstandenen mittelflüssigen haftenden Gemisch wurden die o.g. Kreislaufteile ausgeschwenkt und zum Austropfen und Trocknen für mindestens 48 Std in Raumluft aufbewahrt. Durch Verdampfen des Toluols bildete sich an den Innenoberflächen eine dünne Naturkautschukschicht, die durch eine Gamma-Strahlung mit einer Gesamt-Dosis von 5 Mega-Rad ⁺⁺⁺ keimfrei gemacht wurde.

- + General Electric SE 30
- ++ Toluol (C₇H₈) pro analysi Fa. E. Merck
- +++ Fa. Ethicon, Hamburg

E. 3. Tierversuche

E.3.1 Versuchstiere und Anästhesietechnik

Die Untersuchungen wurden an jungen Hausschweinen ($n = 10$) mit einem mittleren Körpergewicht von 48 kg durchgeführt. In Abb. 7 sind einige Normalbefunde wiedergegeben. Das annähernd gleiche Verhalten verschiedenster Parameter im Vergleich zum Menschen ließ neben den gewünschten Bedingungen zur Kanülierung und wegen der Möglichkeit der Anwendung von Routinelabormethoden bei den Messungen aus den Blutproben das Hausschwein als besonders geeignet erscheinen.

Die Einleitung der Narkose erfolgte mit intramuskulären Injektionen von Ketamin⁺ (10 mg/kg/KG) und Atropin (0,05 mg/kg/KG). Nach Schaffung eines venösen Zuganges (Ohrvene) wurde die Narkose durch weitere intravenöse Ketanestgaben (100 - 150 mg) vertieft und das Tier auf dem Operationstisch gelagert und nach Relaxierung mit Succinyl (4 mg/kg/KH) endotracheal intubiert und mit einem Emerson-Respirator kontrolliert beatmet (Tab. 2). Im weiteren Verlauf wurde die Relaxierung durch Gaben von Curare (0,3 mg/kg/KH) und die Schmerzfreiheit durch Gaben von Morphin (2-3 mg/kg/KG) aufrechterhalten.

Die Beatmung erfolgte nach Maßgabe der aktuellen Ergebnisse der Blutgasüberwachung. Vor Entnahme der zeitlich gestaffelten Blutproben wurde in jedem Fall die Beatmung ohne Sauerstoffbeimischung ($FiO_2 = 0,21$) für 15 min. durchgeführt.

+ Ketanest (Fa. Parke - Davis)

Normalbefunde beim Hausschwein

Abb. 7

	FREMDBE- FUNDE(126)	EIGEN- BEFUNDE (n=10)	DIMENSION	BEMERKUNGEN
GEWICHT	65 - 100 ⁺	30 - 70	kg	+ ALTER 140 TAGE
ATEMFREQUENZ	14	11 - 18 ⁺	/min	+ BEATMUNG
PULSFREQUENZ	100	120 ⁺	/min	+ NARKOTISIERT
BLUTDRUCK	150/100	160/120 ⁺	mm Hg	+ NARKOTISIERT
KÖRPERTEM- PERATUR(RECTAL)	39,6	38,1 ⁺	°C	+ RAUM-TEMPERATUR 20°C NARKOTISIERT
BLUTVOLUMEN	36		ml/kg	<u>MENSCH:</u> 56-87
HÄMOGLOBIN	12,0	12,2	g %	
ERYTHROZYTEN	6,2	7,0	$\times 10^6/\text{mm}^3$	
LEUKOZYTEN	12,3	16,7	$\times 10^3/\text{mm}^3$	
HÄMATOKRIT	42	38	Vol %	
GESAMT-Eiweiss	7,3	6,2	g %	
Na / K	145/5,1	141/3,7	mval/ l	
Ca	10,0	9,7	mg %	
SGOT	22,5	25,0	mU / ml	<u>MENSCH:</u> 18
LDH		894 [±] 111	mU / ml	<u>MENSCH:</u> 200
CK		622 [±] 98	mU / ml	<u>MENSCH:</u> 70
Gerinnungszeit (AGZ)		128 [±] 8	sec	<u>MENSCH:</u> 80-120
THROMBOCYTEN		312 [±] 39	$\times 10^3/\text{mm}^3$	<u>MENSCH:</u> 280
PTT		25,2 [±] 1,6	sec	<u>MENSCH:</u> 45
PT		21,1 [±] 2,5	sec	<u>MENSCH:</u> 25
PLASMA-HÄMOGLOBIN.		9,4 [±] 3,0	mg %	<u>MENSCH:</u> 5,0 - 10,0 (leichte Hämolyse)

E.3.2 Kanülierung und extrakorporale Perfusionstechnik

Die venöse Blutdrainage erfolgte aus dem rechten Vorhof, der arterielle Rückfluß in die Aortenwurzel. Über einen längsverlaufenden Hautschnitt im Bereich der rechten Halsseite wurden die V. jugularis interna und die A. carotis communis freigelegt und druckkontrolliert die Kanülenenden in Position gebracht. Zusätzlich wurde über die V. jugularis externa ein FF-Thermistor-Einschwemmkatheter nach SWAN-GANZ (35) in die Pulmonalarterie eingelegt.

Bei der Größe der Versuchstiere waren die Gefäßverhältnisse immer ausreichend, um die unter E.1. beschriebenen Kanülen zu plazieren (Abb. 8).

Nach Füllung des extrakorporalen Kreislaufes mit 150 ml Ringer-Lactat-Lösung und Entlüftung des Systems (Komb. Vaccum -CO₂-Technik) wurden die Kanülen mit dem Schlauchsystem konnektiert und ein partieller, normo- bis leicht hypothermer Bypass über 12 Std. durchgeführt (Tab. 2).

Entsprechend der Fragestellung waren Kanülen- und Oxygenatorgröße (RBF 1,0 l/min/m²) so gewählt, daß ein EKBF von 0,8 - 1,2 l/min in allen Versuchen gewährleistet war.

Durch eine Höhendifferenz zwischen rechtem Herzvorhof und Minireservoir von ca. 1.20 m und leichter Kopftieflagerung des Versuchstieres war der venöse Rückfluß zum extrakorporalen System störungsfrei.

Die Flüssigkeitszufuhr bestand ausschließlich in Ringer-Lactat-Lösung und betrug im Mittel 4.500 ml pro Versuch.

Abb. 8

Kanülierungstechnik über die Halsgefäße
im Tierexperiment.

Oben: arterielle Kanüle im Aortenbogen
über die A. carotis. communis

Unten: venöse Kanüle im Vorhof über die
V. jugularis interna



E.3.3 Versuchsablauf und Heparinisierung

Nach Einleitung der Narkose, Beatmung und Lagerung (Rücken) der Tiere wurden zunächst einseitig die Iliacalgefäße freigelegt und je ein Verweilkatheter in die V. cava inferior und die A. thoracalis descendens vorgeschoben.

Zur Thromboseprophylaxe erhielten die Tiere zu diesem Zeitpunkt 0,1 mg/kg Heparin i.v. Die Katheter dienten u.a. zur Entnahme von Blutproben, Überwachung der Kreislaufverhältnisse und als Zugang zur Verabreichung von Medikamenten und Flüssigkeit, solange der extrakorporale Kreislauf noch nicht angeschlossen war.

Die Sondierung der Urethra gelang bei den weiblichen Versuchstieren in keinem Fall, so daß auf eine Quantifizierung der Urinausscheidung verzichtet werden mußte. Während der Versuchsdauer spontan abgegebene Urinmengen wurden auf durchschnittlich 3.000 ml geschätzt.

Vor der Kanülierung zur extrakorporalen Perfusion erhielten die Tiere 0,8 mg/kg Heparin i.v., so daß zur Kanülierung und zu Beginn des Bypass eine ausreichende Antikoagulation vorlag (Tab. 3). Mit Beginn des Bypass kam es kurzfristig zu Kreislaufreaktionen in Form von Sinustachykardien und Blutdruckabfall, die jedoch für den weiteren Versuchsablauf nie bedrohlich waren.

Nach aktuellen Meßergebnissen der aktivierten Gerinnungszeit (AGZ) wurde im weiteren Verlauf über einen motorbetriebenen, feinsteuerbaren Injektionsautomaten (Perfusomat) die Heparinzufuhr gesteuert (Abb. 9 und Tabl. 3).

Blutproben wurden aus dem zentralvenösen Katheter für die laborchemischen und gerinnungsphysiologischen Untersuchungen entnommen, sowie zusätzlich aus dem arteriellen Katheter zur Überwachung der Blutgase. Weitere Entnahmen zur Bestimmung der Blutgase erfolgten vor und hinter dem Oxygenator.

Die zeitliche Reihenfolge der Entnahmen wurde auf folgendes Schema festgelegt:

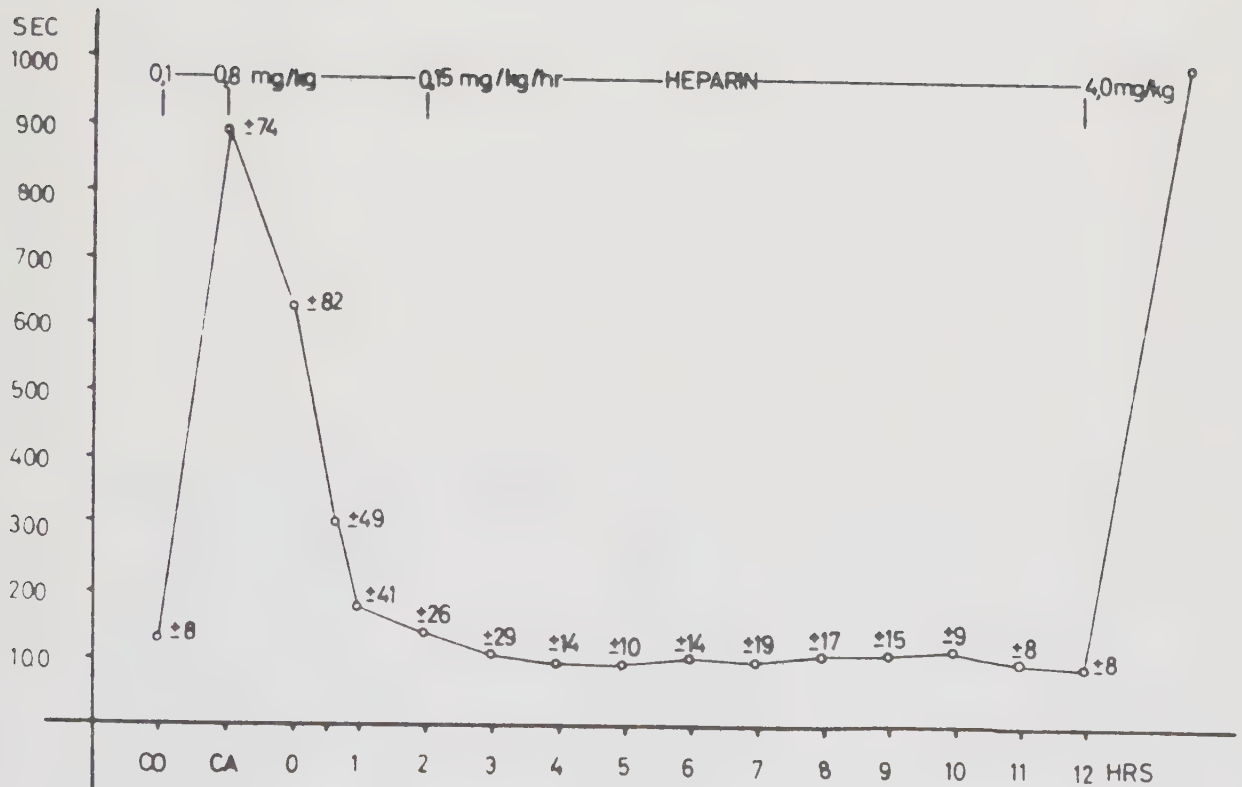
- 0 = unmittelbar vor Bypass-Beginn
- 1/2 = 30 min nach Bypass-Beginn
- 3,6,9,12 = Stunden nach Bypass-Beginn.

Abb. 9

Aktivierete Gerinnungszeit (AGZ) in Sekunden (sec.)
und Heparindosierung

CO = Kontrolle
CA = Kanülierung
0 = Perfusionsbeginn

Umrechnung: 1 mg = 100 IE Heparin



Nach der letzten Probeentnahme wurde der Bypass beendet. Bei gegen Ende der Perfusionszeit abflachend gehaltener Narkose zeigten die Versuchstiere Fluchtreflexe und für einen Zeitraum von 15-30 min nach Bypass-Ende zufriedenstellende Kreislaufverhältnisse.

Unmittelbar vor Beendigung der extrakorporalen Zirkulation wurden 5 mg/kg Heparin i.v. gegeben und damit das intra- und extrakorporale Blutvolumen vollständig antikoaguliert. Nach Diskonnektion der Perfusionskanülen wurde das extrakorporale System leer gepumpt und anschließend mit 2.000 ml Ringer-Lactat-Lösung gespült und mit phosphat-gepufferter Glutaraldehydlösung ⁺ gefüllt.

Die Tötung der Tiere erfolgte in tiefer Narkose durch Kalium-induzierten Herzstillstand mit nachfolgender Entblutung über die Perfusionskanülen. Vom frischen Kadaver wurden Gewebeproben von Herz, Lunge, Niere, Leber und Milz zur histologischen Untersuchung entnommen.

⁺ Natriumdihydrogenphosphat	0,95 g
Trinatriumphosphat	9,60 g
Natriumchlorid	39,00 g
Kaliumchlorid	10,00 g
EDTA 0,5 mol	10,00 ml
Glutaraldehyd 1 %	165,00 ml
Aqua.dest. ad	500,00 ml

E. 3.4 Meßgrößen

E.3.4.1 Blutdrucke, Herzzeitvolumen, extrakorporale Blutflußrate, Temperatur, Elektrokardiogramm, Differenzdruck

Der arterielle Druck (Part) in der descendierenden thorakalen Aorta und der zentralvenöse Druck (ZVD) in der unteren Hohlvene, sowie die Drucke am Oxygenatorein- und auslaß wurden fortlaufend registriert (Abb. 10).

Elektrokardiographisch wurden die Extremitätenableitungen aufgezeichnet.

Die Temperaturkontrolle erfolgte rectal über einen entsprechenden Thermistor.

Das Herzzeitvolumen (HZV) vor Bypassbeginn und der pulmonale Durchfluß nach Bypass-Beginn wurde orientierend bei 5 Versuchen mittels der Thermodilutionsmethode untersucht und von einem Computer⁺ bestimmt; die Kälteverdünnungskurven wurden durch Registrierung kontrolliert.

+ Edwards Laborat., Modell 9510

Druckangaben in mmHg

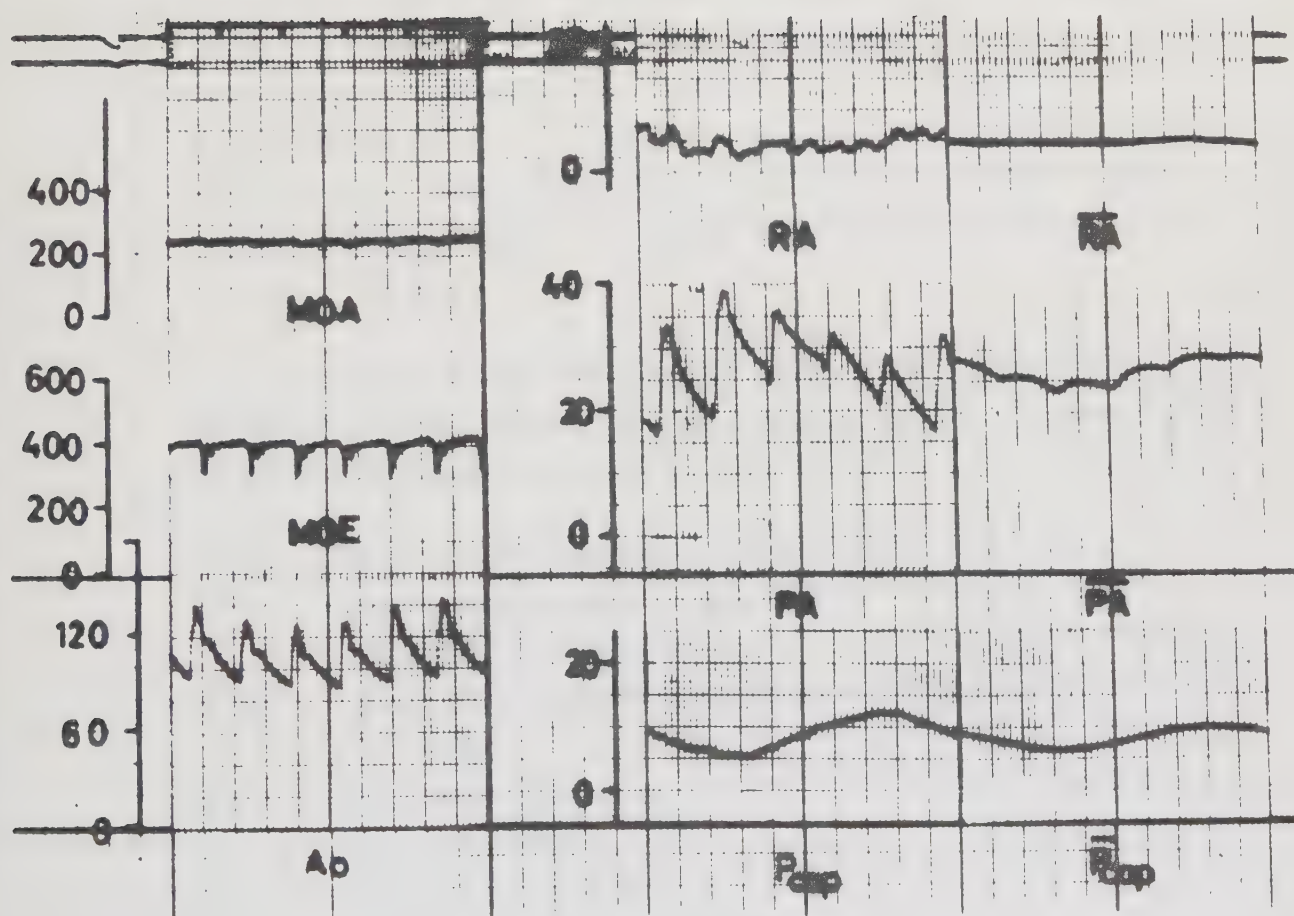
MOA Oxygenatorauslaß

MOE Oxygenatoreinlaß

Ao Aorta

RA Vorhof rechts

PA Pulmonalarterienstamm

Pcap kapilläres Pulmonalgefäß-
bett

E. 3.4.2 Messungen aus Blutproben:

O₂-Sättigung, O₂-Gehalt, O₂-Partialdruck (pO₂), CO₂-Partialdruck (pCO₂), Elektrolyte, Hämoglobinkonzentration, Gesamt-Eiweiß, Fibrinogen, aktivierte Gerinnungszeit, TPZ (Quick-Wert PTT, PT, Blutzellenzählung, Enzymaktivitäten, freies Hämoglobin.

Der O₂-Partialdruck (pO₂), die O₂-Sättigung (O₂-Sat.) und der CO₂-Partialdruck (pCO₂) wurden mit einer üblichen standardisierten Methode ⁺ bestimmt.

Bei einigen Versuchen wurde der O₂-Gehalt (C_{O2}) mit einer elektrolytischen Zellenmethode ⁺⁺ gemessen.

Die Blutzellenzählung, die Bestimmung des Hämoglobins, des freien Hämoglobins, des Gesamt-Eiweißes und der Elektrolyte erfolgte nach standardisierten klinischen Methoden, ebenso die Bestimmung der gerinnungsphysiologischen Parameter (TPZ, PTT, PT, Fibrinogen).

Alle Enzymaktivitätsbestimmungen wurden mit Hilfe industriell gefertigter sogenannter "optimierter UV-Tests" mit dem Doppelstrahldigitalphotometer (DP-Digital der Fa. Leitz) gemessen

SGOT	(Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, E.C. 2.6.1.1.)
SGPT	(Glutamat-Pyruvat-Transaminase, E.C. 2.6.1.2.)
LDH	(Lactat-Dehydrogenase, E.C. 1.1.1.27.)
HBDH	(alpha-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase, Isoenzyme LDH ₁ und LDH ₂)
LAP	(Leucin-Aryl-Amidase, E.C. 3.4.1.1.)
C K	(Creatin-Kinase, E.C. 2.7.3.2.)
CK-MB	(Isoenzym der C K)
GT	(gamma-Glutamyltransferase)

Die aktivierte Gerinnungszeit (AGZ) nach HATTERSLEY (43) wurde im Hämochron-Gerät ⁺⁺⁺ gemessen.

⁺ Gas-Check AVL nach K. Harnoncourt

⁺⁺ Lex-O₂-Con, Lexington Instrum., USA

⁺⁺⁺ Hämochron, Int. Technidyne Corp., Edison, N.J. U.S.A.

(Die Hämochronmethode stellt eine auf elektromagnetischer Grundlage basierende Messung der aktivierten Gerinnungszeit nach dem Grundprinzip der Hattersley-Methode dar.

Sie korreliert linear mit der Gerinnungszeit nach LEE-WHITE.

Bei der Hämochron-Methode wird ein auf 37°C erwärmtes, seltene Erden als Aktivator enthaltenes Glasröhrchen mit 2.5 - 3.0 ml Blut gefüllt und in das Hämochron-Gerät eingesteckt, in dem es bei o.g. Inkubationstemperatur rotiert. Durch das Einstecken wird eine automatische Zeitzählung (sec.) in Gang gesetzt. Durch Ausbildung eines Gerinsels wird ein am Boden des Glasröhrchens liegender Magnet, der im nicht koagulierten Zustand des Blutes ruht, jetzt mitrotiert und erzeugt ein elektromagnetisches Feld, das die Zeitmessung stoppt.)

Gegenüber der Gerinnungszeit von LEE-WHITE besteht bei dieser Methode der Vorteil, daß das Ergebnis statt nach 10 - 20 min bei normaler Gerinnung in 2-3 min zu erhalten ist. Die Fehlerbreite liegt unter 10 % (Tab. 3).

E. 3.4.3 Berechnungen / SI-Einheiten

Zur Berechnung des O_2 -Transfers im Membranoxygenator (MO) wurde in den Fällen, bei denen der O_2 -Gehalt vor und hinter dem MO gemessen wurde, folgende Gleichung angewandt:

$$(1) \quad O_2\text{-Transfer (ml/min)} = EKBF \text{ (ml/min)} \times AVDO_2 \text{ (Vol \%)}$$

In den Versuchen, bei denen die O_2 -Sättigung gemessen wurde, kam folgende Gleichung zur Anwendung:

$$(2) \quad AVDO_2 \text{ (Vol \%)} = \left[\frac{\alpha \times AVDP_{O_2}}{7,6} \right] + \left[\frac{AVDO_2\text{-Sat.} \times 1,34 \times \frac{Hkt}{3}}{100} \right]$$

In Gleichung (2) bedeuten:

1,34 = spezifisches O_2 -Bindungsvermögen von Hämoglobin

α = Löslichkeitskoeffizient von Sauerstoff in Blut

(ml O_2 / ml bei 760 mmHg)

Der Löslichkeitskoeffizient, der temperatur-, druck-, gas- und flüssigkeitsabhängig ist, verändert sich in physiologischen Bereichen (Temp. 10 - 40°C, Flüssigkeit Blut 5 - 10 g% Hb, Druck 760 mmHg) nur in der zweiten Dezimalstelle hinter dem Komma. Sein Wert beträgt bei einem Hämoglobingehalt von 10 g% und einer Temperatur von 37 °C 0,0221.

Entsprechend der Gleichung (2) ist der Summand, in den der Löslichkeitskoeffizient eingeht, gegenüber dem zweiten Summand klein und ist in praktischen Bereichen zu vernachlässigen, da Veränderungen durch den Löslichkeitskoeffizienten unterhalb der Größenordnung möglicher Fehler bei der Blutprobenentnahme, der Hämoglobinbestimmung, der Temperatur- und Blutgasmessungen liegen.

Die praktischen Arbeiten der tierexperimentellen Untersuchungen und die klinische Langzeitsperfusion wurden unter Zugrundelegung der alten Meßeinheiten durchgeführt. Sie wurden im Text, in den Abbildungen und Tabellen beibehalten.

Nachfolgend sind die neuen Meßeinheiten (SI-Einheiten) und notwendige Umrechnungsfaktoren (alt nach neu) aufgeführt.

	SI-Einheit	alte Einheit	Umrechnungsfaktor
Druck	kPa	mmHg	0,1333
Hämoglobin	mmol/l	g %	0,6207
Erythrozyten	T/l	Mill/mm ³	1,000
Hämatokrit	l / l	%	0,010
Leukozyten	G / l	1/mm ³	0,001
Thrombozyten	G / l	1/mm ³	0,001
Natrium	mmol/l	mval/l	1,000
Kalium	mmol/l	mval/l	1,000
Calcium	mmol/l	mg %	0,2495
freies Hämoglobin	mmol/l	mg %	2,5907
Bilirubin	μmol/	mg %	17,104
Harnstoff	mmol/l	mg %	0,1665
Kreatinin	μmol/l	mg %	88,402
Ges.Eiweiß	g / l	g %	10,000
Fibrinogen	g / l	mg %	0,010
Enzyme	U / l	mU/ml	1,000
Heparin	I. E.	mg	100,000

E.3.5 Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen

Die rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen (SEM) wurden im Anatomischen Institut der Universität Düsseldorf - Lehrstuhl I (Direktor Prof. Dr. K. A. Rosenbauer) durchgeführt.

Nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation wurde das Kreislaufsystem von dem vollheparinisierten Blut mit Ringer-Lactat-Lösung freigespült und mit phosphatgepufferter Glutaraldehydlösung gefüllt. Zur Fixation von Ablagerungen an den Oberflächen verblieb die Füllung für mindestens 12 Std.

Danach wurde das System entleert und makroskopisch inspiziert. Proben von Schlauch- Reservoir- und Membranmaterial wurden von Stellen entnommen, die makroskopisch keine Auflagerungen zeigten. Zum Transport ins Präparationslabor und zur Aufbewahrung bis zur Weiterverarbeitung wurden die Proben in sterile mit gepufferter Glutaraldehydlösung gefüllte Glasgefäße überführt.

Nach weiterer Fixierung für 15 Stunden wurden die Präparate zunächst 6 x 10 min in Phosphatpuffer gespült und in einer aufsteigenden Alkoholreihe entwässert. Daran schloss sich eine Lufttrocknung der Proben im Thermostat bei 37° C unter Luftumwälzung an. Eine "Critical-Point-Trocknung" war nicht möglich, da sowohl Aceton als auch Isoamylacetat das Untersuchungsmaterial veränderten.

Die trockenen Proben wurden mit Leitsilber auf Trägerpilzen befestigt und in einer Kathodenzerstäuberanlage (Hummer II) mit 300 Å Gold beschichtet.

Mit einem JEOL-Rasterelektronenmikroskop JSM-U 3 erfolgten die weiteren Untersuchungen. Das Gerät war mit einer Kippwinkelentzerrung (LWU-Kontron) und einer Einrichtung zur Gammakontrolle, Kantenverstärkung und Rauschunterdrückung (SDT) zusätzlich ausgerüstet. Es wurde mit Beschleunigungsspannungen von 10 - 25 KV und Vergrößerungen zwischen 64- und 12.000-fach gearbeitet.

In gleicher Technik wurden Voruntersuchungen an verschiedenen Oxygenatormembranen (General-Electric-Dualung, Travenol-Teflo, Sci-Med Kolobow) nach tierexperimentellen Langzeitperfusionen unter Vollheparinisierung (3 mg/kg und 1,5 mg/kg/Std) durchgeführt (44,47,49,108).

E.3.6 Histologische Untersuchungen

Die histologischen Untersuchungen wurden im Pathologischen Institut der Universität Düsseldorf (Direktor: Prof. Dr. W. Hort) durchgeführt.

Nach Tötung der Versuchstiere, wie unter E.3.3. beschrieben, wurden eine Teilsektion (Thorax- und Bauchhöhle, Retroperitonealraum) durchgeführt und folgende Organe entnommen:

Herz, Lunge

Leber, Milz

Niere

Bei den entnommenen Organen wurde insbesondere auf Zeichen abgelaufener Infarkte geachtet.

Gewebsproben wurden in Formalin fixiert und in standardisierter Technik zu Serienschnitten für die mikroskopische Untersuchung aufgearbeitet. Neben einer HE-Färbung kamen Spezialfärbungen (PTAH, Goldner) zur Anwendung.

E. 3.7 Methoden zur statistischen Berechnung

Aus den Ergebnissen der Versuche ($n = 10$) wurden Mittelwerte ($\bar{x}$) und die Standardabweichungen der Mittelwerte ($S\bar{x}$) berechnet.

Da es sich bei den Versuchen um eine einheitlich gehaltene, nicht vergleichende Versuchsreihe handelte (Tab. 2), konnte auf eine Signifikanzberechnung nach dem Student - t - Test für gepaarte Daten verzichtet werden. Für die Beurteilung der Änderungen im Verhalten von Untersuchungsergebnissen in Abhängigkeit von der Perfusionszeit erschien der sich durch die Mittelwertbildung ergebende jeweilige Trend als ausreichend.

E. 4. Klinische Langzeitperfusion

Bei der weibl. Pat. E.J., geb. 03-05-62, Arch-Nr. 01771073, wurde bei akuter respiratorischer Insuffizienz (ARI) nach z.Z. für uns gültigen Kriterien (6,13,31,118) die Indikation zur ECMO-Behandlung gestellt.

Die Behandlung wurde über 81 Std vom 07. - 10.03.77 von den Mitarbeitern der Chir. Klinik und Poliklinik, Klinik B, der Universität Düsseldorf und Herrn Jesper Qvist, M.D., Harlev Hospital, Universität Kopenhagen durchgeführt.

Das extrakorporale System entsprach dem unter E.1. - E.2. beschriebenen. Die Oberfläche des Sci-Med-Kolobow-MO betrug $3,5 \text{ m}^2$. Zwei dieser Oxygenatoren waren aus Sicherheitsgründen parallelgeschaltet, um nacheinander bei Ausfall eines MO in den Kreislauf eingeschaltet werden zu können.

Man entschloß sich, die ECMO unter reduzierter Heparindosierung durchzuführen, da bei der Pat. eine erhebliche Blutungsneigung bestand.

Die zur Überwachung der Behandlung notwendigen Meßgrößen entsprachen den Angaben unter E.3.4., wobei sich die zeitliche Verteilung der Entnahmen von Blutproben, Messungen etc. nach den aktuellen Erfordernissen richtete.

Auf eine kontinuierliche Überwachung und Registrierung der Blutgase wurde zugunsten eines geringeren Blutverlustes und möglicher Funktionsstörung bei nicht beabsichtigter Vollheparinisierung verzichtet.

Zur Kanülierung wurde die 40 kg schwere Pat. in üblicher Dosierung mit 3 mg/kg Heparin i.v. antikoaguliert. Im weiteren Verlauf richtete sich die Heparinzufuhr über einen Perfusio-
maten nach der aktivierten Gerinnungszeit (AGZ) und betrug zwischen 0,12 - 0,4 mg/kg/Std.

Unter dieser Dosierung schwankte die AGZ zwischen 205 und 745 sec.

Abweichungen gegenüber den Angaben unter E.3.2. bestanden in der Kanülierungstechnik.

In dem vorliegenden Fall verwendeten wir hierzu von uns hergestellte Perfusionskanülen aus Lycra^R (Abb. 11 und 14), die von den rechtsseitigen Iliacalgefäßen zentral (rechter Herzvorhof, Aortenwurzel) vorgeschoben wurden.

Bei vorausgegangenen klinischen Langzeitperfusionen gelang es nicht, die arterielle Perfusionskanüle über die Höhe des Abganges der linken A. subclavia vorzuschieben (Abb. 12).

Diesmal schoben wir nach Freilegung der Iliacalgefäße einen Ducor^R-Angiographie-Katheter mit eingerolltem Ende während der retrograden Passage des Aortenbogens bis in supravalvuläre Aortenposition vor und benutzten ihn als Leitschiene zur Plazierung der Perfusionskanüle (50). Nach erfolgter Plazierung wird der Ducor^R-Katheter bei gestrecktem Ende durch die Perfusionskanüle zurückgezogen und entfernt.

Durch dieses Vorgehen erzielten wir erstmals bei einer klinischen Langzeitperfusion eine Lage der arteriellen Perfusionskanüle in der Aortenwurzel nach peripherer Kanülierung (Abb. 13).

Die Plazierung der venösen Drainagekanüle mit ihrem Ende in Vorhofhöhe gestaltete sich einfach. Zur Verbesserung des Rückflusses ist diese Kanüle in Höhe der Nierenveneneinmündung gefensterter (Abb. 14).

Da die 6 mm starke arterielle Kanüle und 10 mm starke venöse Kanüle den iliacalen Gefäßabschnitt der betreffenden Seite vollständig verlegten, war es zur Versorgung des Beines notwendig, mit kleineren Kanülen auch nach peripher einen Zu- und Abfluß zu schaffen. Über T-Verbindungen waren diese Kanülen mit dem extrakorporalen Kreislauf verbunden (Abb. 15). Der arterielle Blutfluß zum Bein wurde über eine Drosselklemme nach klinischer Beurteilung der Beindurchblutung reguliert.

Nach Beendigung der Perfusion wurde mit dem extrakorporalen Kreislaufsystem zur Aufbereitung für die rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen wie unter E.3.5. angegeben verfahren.

Die Verstorbene wurde obduziert.

Abb. 11

Arterielle Perfusionskanüle (Lycra^R)
mit eingeführtem Ducor^R-Coronaro-
graphiekatheter als Leitschiene



Abb. 12

Arterielle Perfusionskanüle in Höhe
des Abganges der A. subclavia links
(Pat. G. H., 1975)

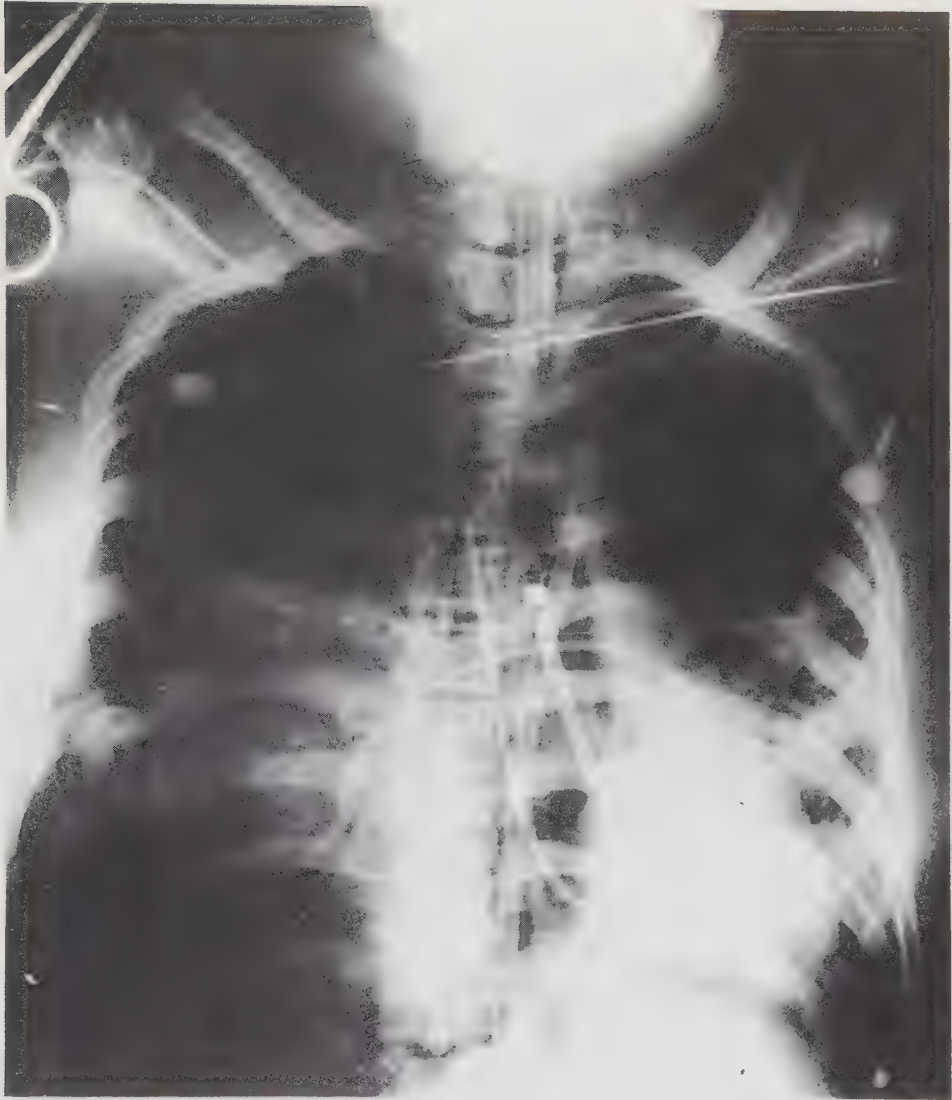


Abb. 13

Arterielle Perfusionskanüle in der
Aortenwurzel
(Pat. E. I., 1977)





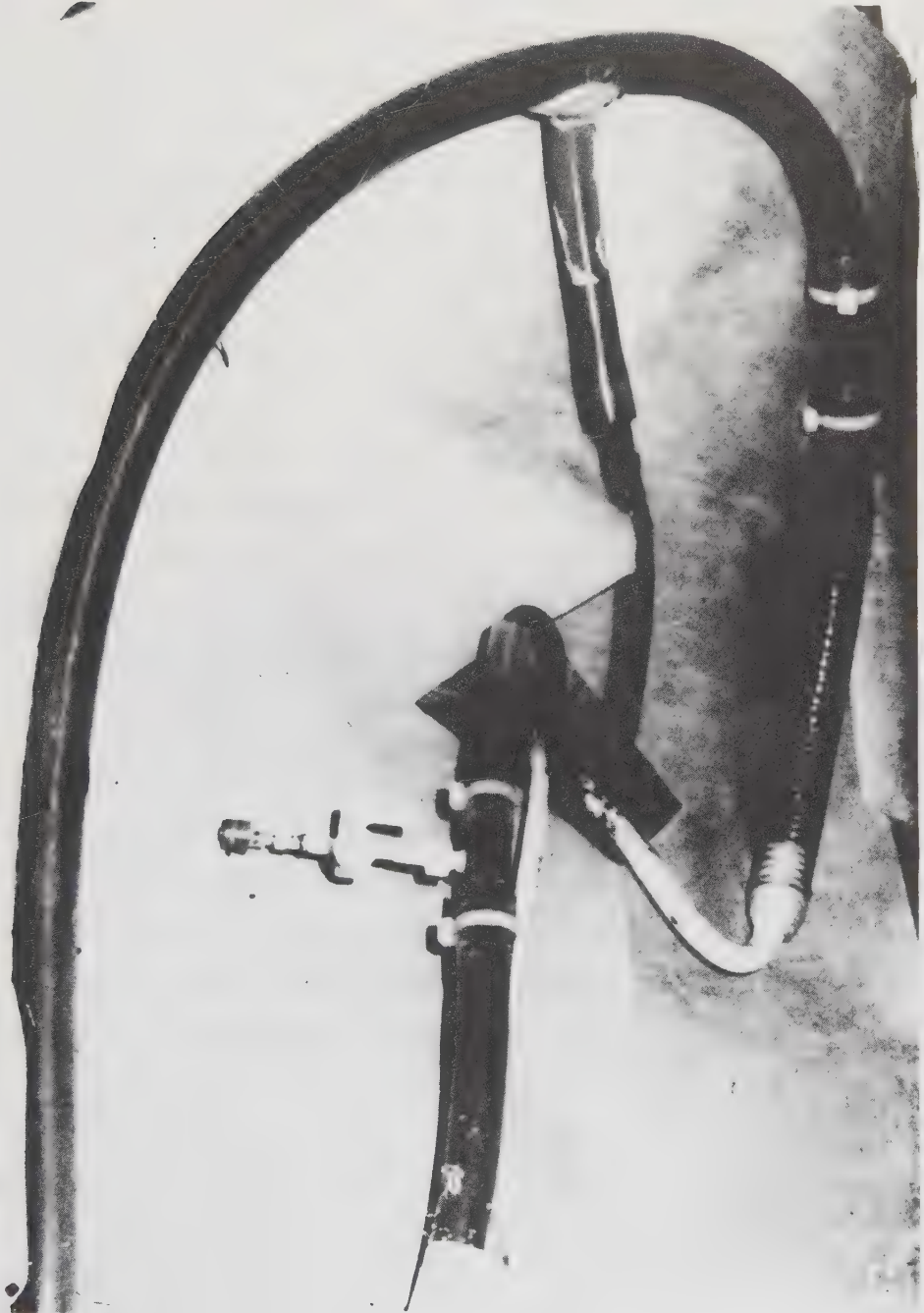
Abb. 15

Kanülierungssitus bei klinischer Langzeit-
perfusion :

Zugang über Femoralgefäße rechts.

Innen: venöse Kanülen

Außen: arterielle Kanülen



F. Ergebnisse

F.1. Ablauf der experimentellen Untersuchungen

Zur Auswertung kamen bei zwölf angesetzten Versuchen zehn. In einem Fall verstarb das Versuchstier durch hypoxämisch ausgelöstes Kammerflimmern bei der Intubation.

In einem zweiten Fall bestand kein ausreichender Rückfluß, der nach 2 1/2 stündiger Perfusion eine Korrektur der venösen Kanülenlage erforderlich machte. Die hierfür notwendige Unterbrechung des extrakorporalen Kreislaufes führte nach Wiederaufnahme zu einem raschen Anstieg des Differenzdruckes über dem MD und schließlich zu seiner vollständigen Blockierung (Abb. 16), so daß der Versuch abgebrochen werden mußte. Ursache war eine weitgehend vollständige Verlegung des MD durch Blutkoagel im Bereich der Abschlußplatten und in den Räumen zwischen den Membranwindungen, sowie im Minireservoir (M 1).

In allen anderen Fällen überlebten die Versuchstiere die etwa 4-6 stündigen Vorbereitungen und 12 stündige Perfusionszeit. Perfusionstechnische Schwierigkeiten traten außer in dem oben geschilderten Fall nicht auf.

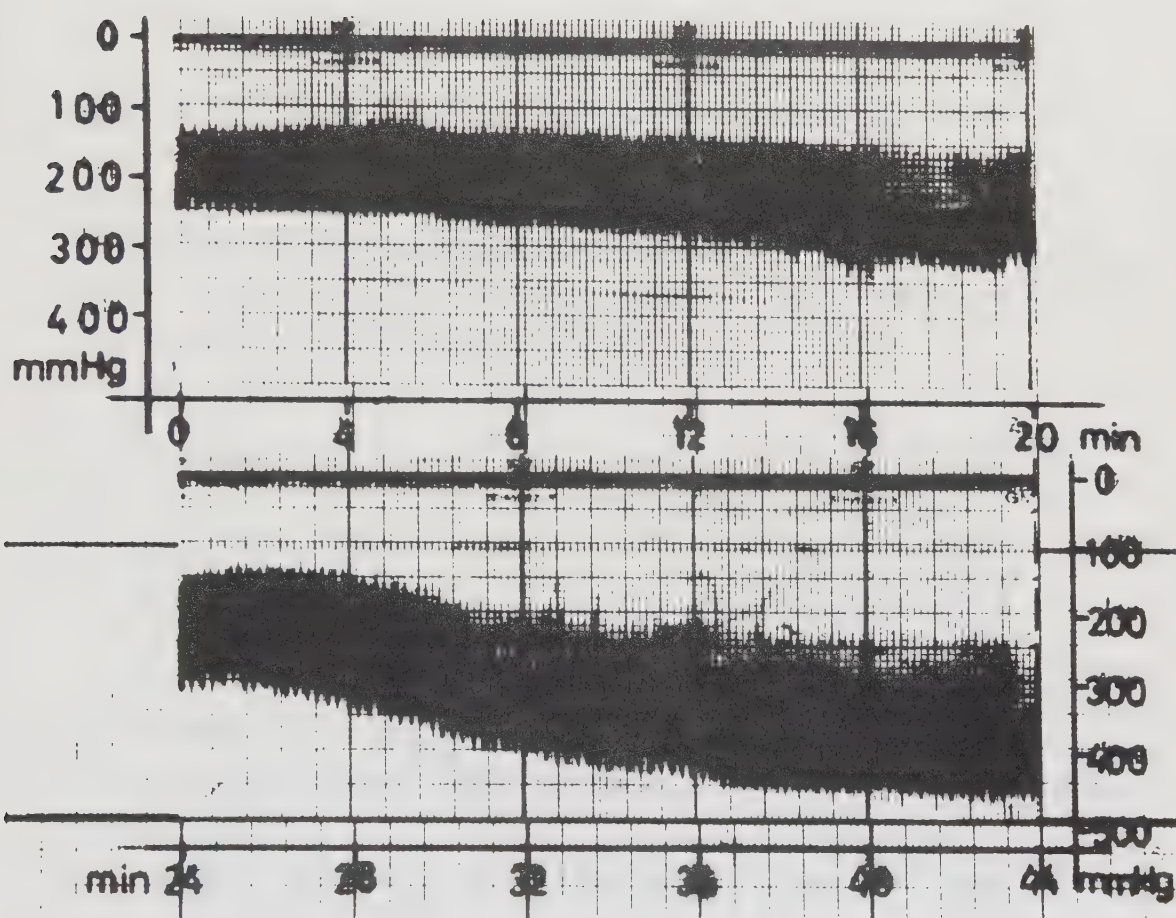
Die Körpertemperatur (rectal) konnte unter den genannten Versuchsbedingungen und den verwandten Verfahren zwischen 37 - 38° C gehalten werden (Tabl. 4).

Das in fünf Versuchen bestimmte HZV lag vor Perfusionsbeginn bei den narkotisierten Tieren im Mittel bei $4,0 \pm 0,3$ l/min (Tab.4), und reduzierte sich nach Einsetzen der Perfusion mit einem EKBF von 1 l/min auf einen pulmonalen Durchfluß von 2,7 - 3,9 l/min, der konstant über die Versuchsdauer erhalten blieb. Hierin zeigten sich u.a. die für die Versuchstiere ausreichende hämodynamischen Bedingungen während der Perfusionszeit.

Abb. 16

Differenzdruckanstieg über dem MO
nach Kreislaufstillstand bei re-
duzierter Heparinisierung.

Nach Wiederaufnahme der extrakorporalen Zirkulation
kommt es zunächst (4 - 28 min) zu einem langsamen,
später (28 - 36 min) zu einem rapiden Differenz-
druckanstieg.



F. 2. Inspektion des extrakorporalen Kreislaufsystems

Nach Beendigung der Aufarbeitungsprozedur zur rasterelektronenmikroskopischen Untersuchung, wie unter E.3.3. und E.3.5. angegeben, wurden das Schlauchsystem mit Minireservoir, Konnektoren und Kanülen inspiziert, der Oxygenator geöffnet.

Massivere Koagelbildungen fanden sich regelmäßig im MO im Bereich des Blutein- und -auslasses (Abb. 17). Aber auch zwischen den Membranwickelungen (Blutkompartiment) fanden sich ausgedehnte, der Membran anhaftende, flächige Blutkoagel (Abb. 18), die nach Schätzung im Mittel etwa 30% der Membranoberfläche ($0,8 \text{ m}^2$) bedeckten.

Im Minireservoir vom Typ 1 kam es immer zu Koagelbildungen im unteren Anteil (Abb. 19), während nach Formänderung im Typ M 2 keine makroskopisch sichtbaren Blutkoagel mehr zu finden waren (Abb. 20).

Vereinzelte wurden kleine Gerinsel im Schlauchsystem im Bereich der Einmündungen der T-förmigen Abzweigungen zur Entnahme von Blutproben, sowie vor und hinter den Konnektoren gefunden (Abb. 21).

Die Kanülen selbst und ihre Umgebung in Aorta und rechtem Vorhof waren jeweils frei von thrombotischen Material (Abb. 22).

Abb. 17 Koagelbildungen im Bereich der Abschluß-
platten des Sci-Med Kolobow MD nach 12-
ständiger Perfusion unter reduzierter He-
parinisierung

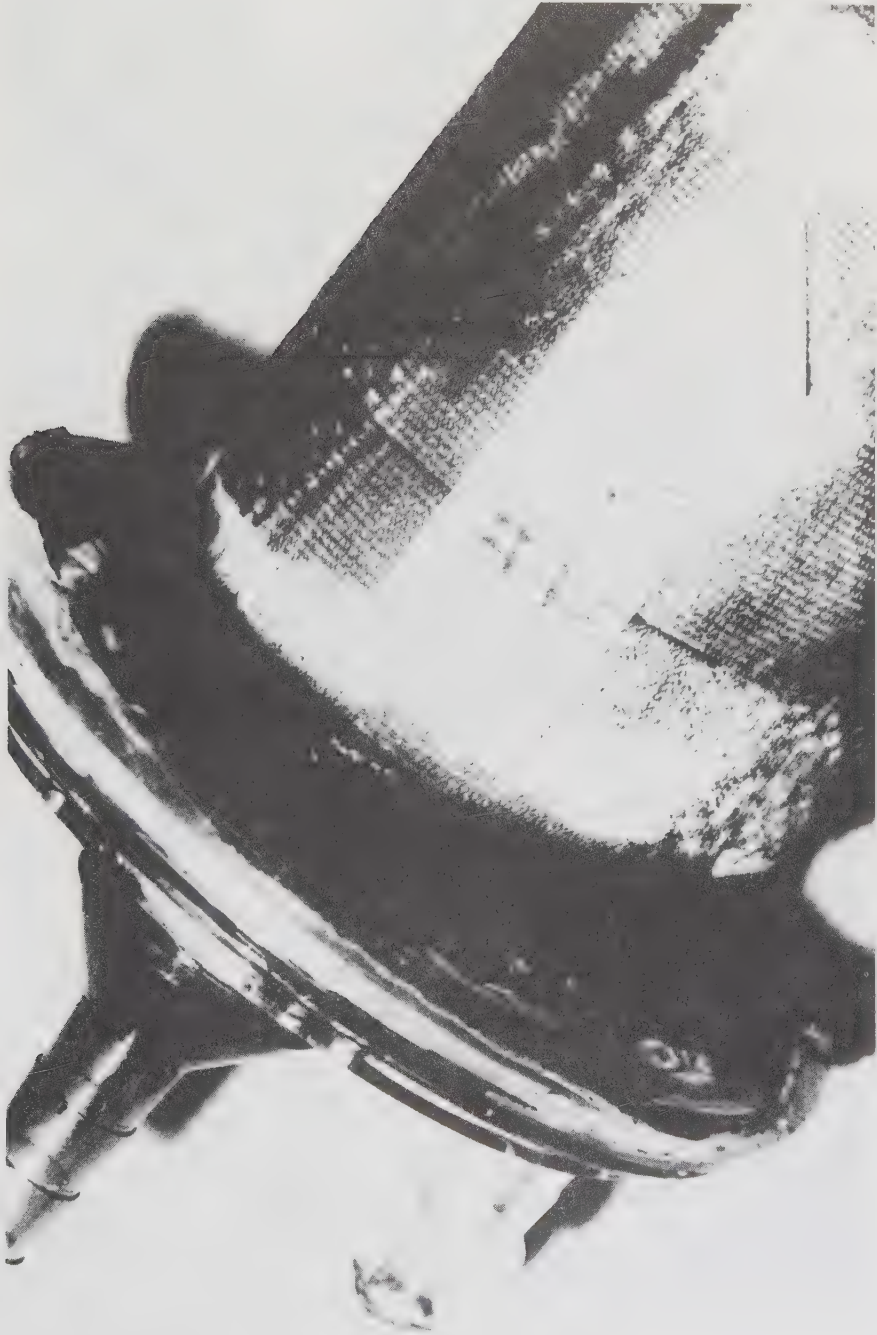




Abb. 19 Mini-Reservoir (Typ M1) nach 12-stündiger
Perfusion unter reduzierter Heparinisierung.
Regelmäßige Thrombosierung im unteren An-
teil und in den Blutabnahmeschläuchen.

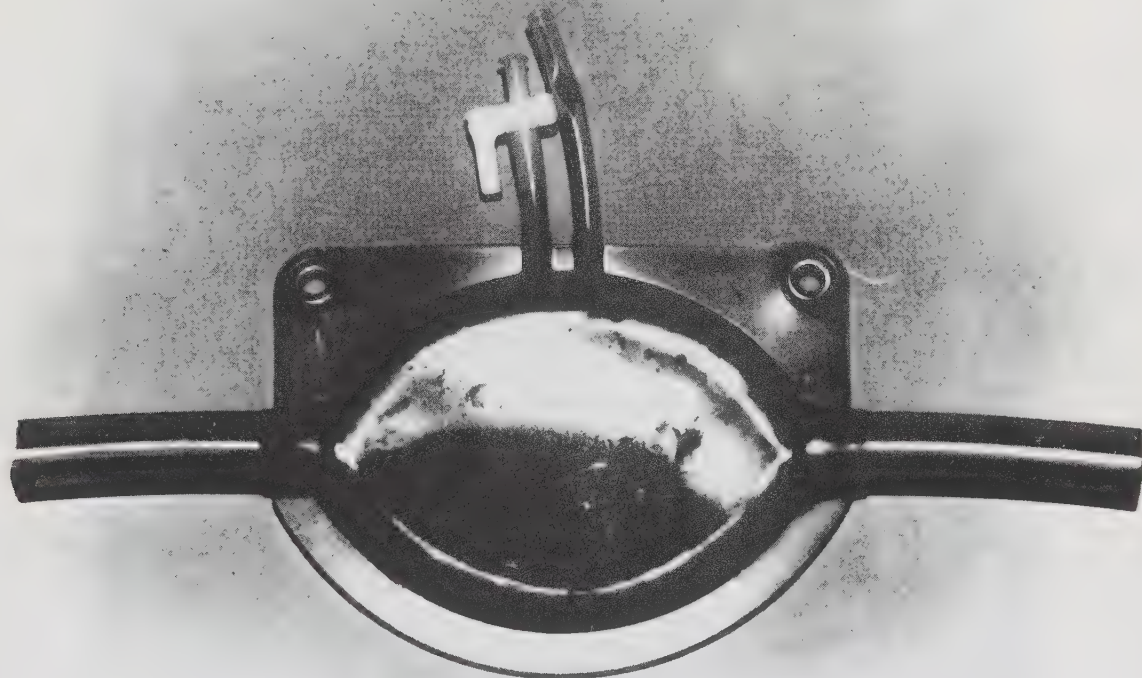


Abb. 20

FFSR beschichtetes Minireservoir
(Typ M2) nach 12 stündiger Perfusion
unter reduzierter Heparindosierung.
Im Bereich des Reservoirs keine
Thrombenbildungen.

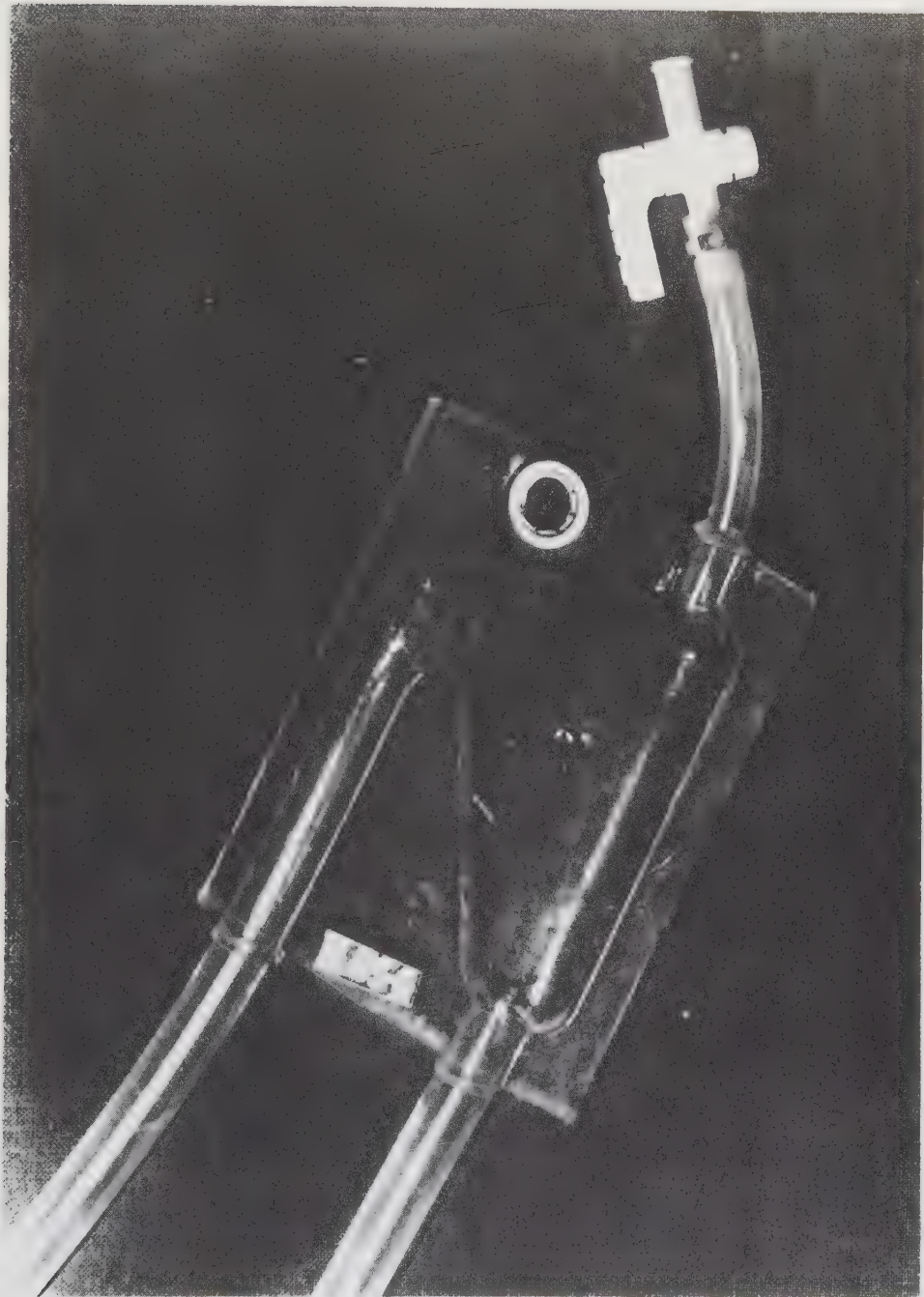
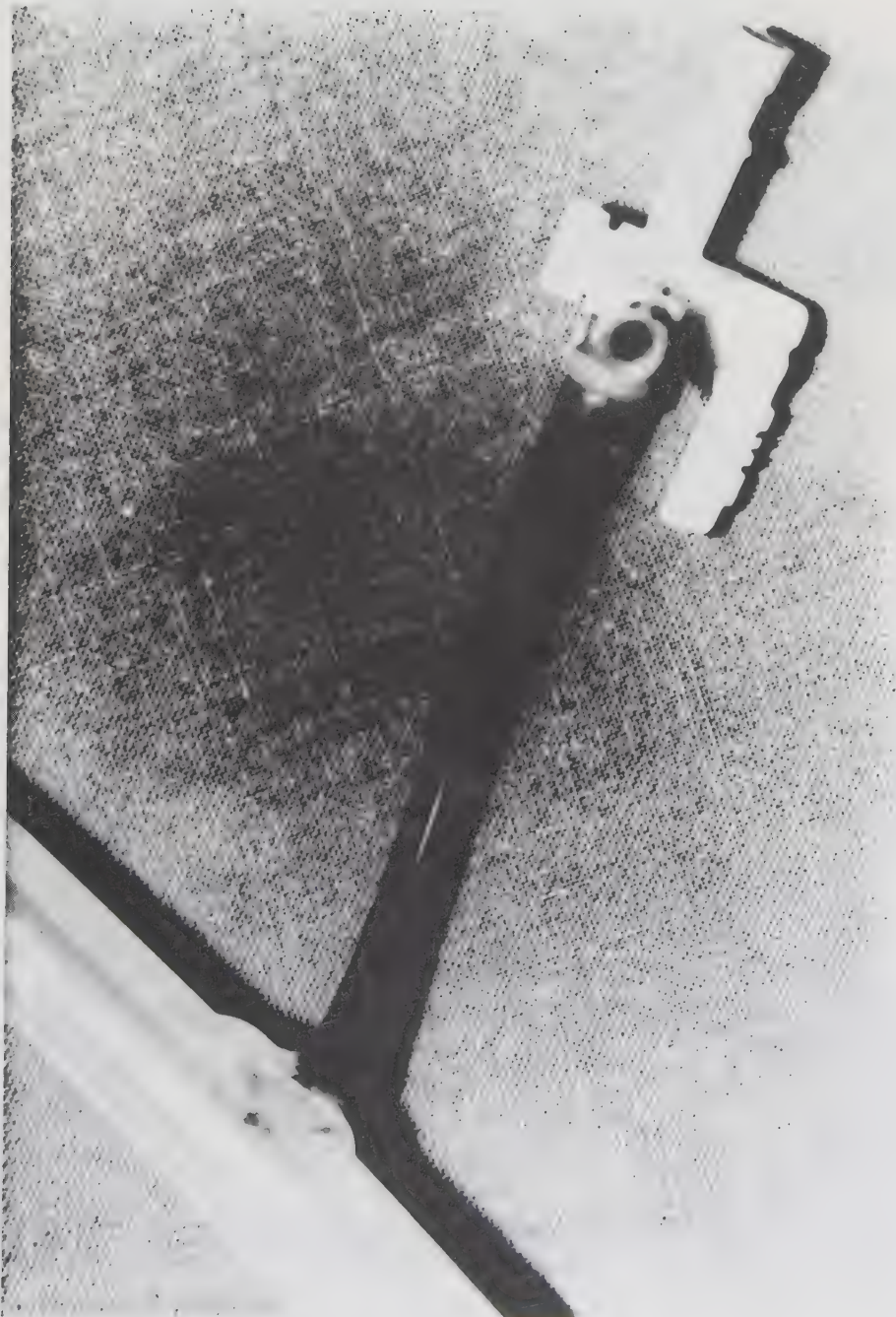


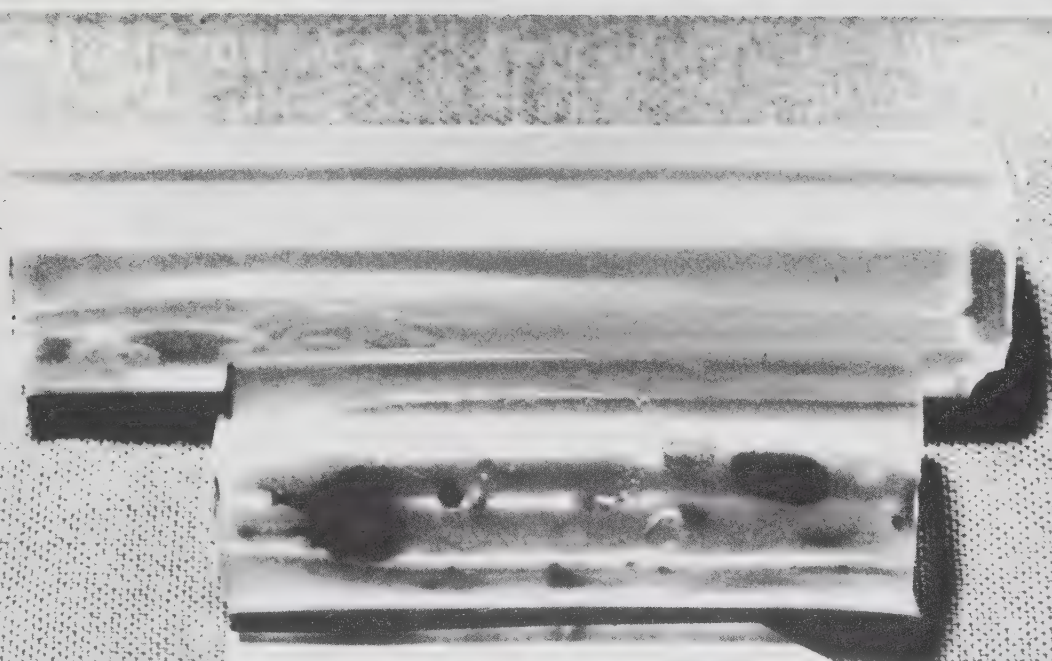
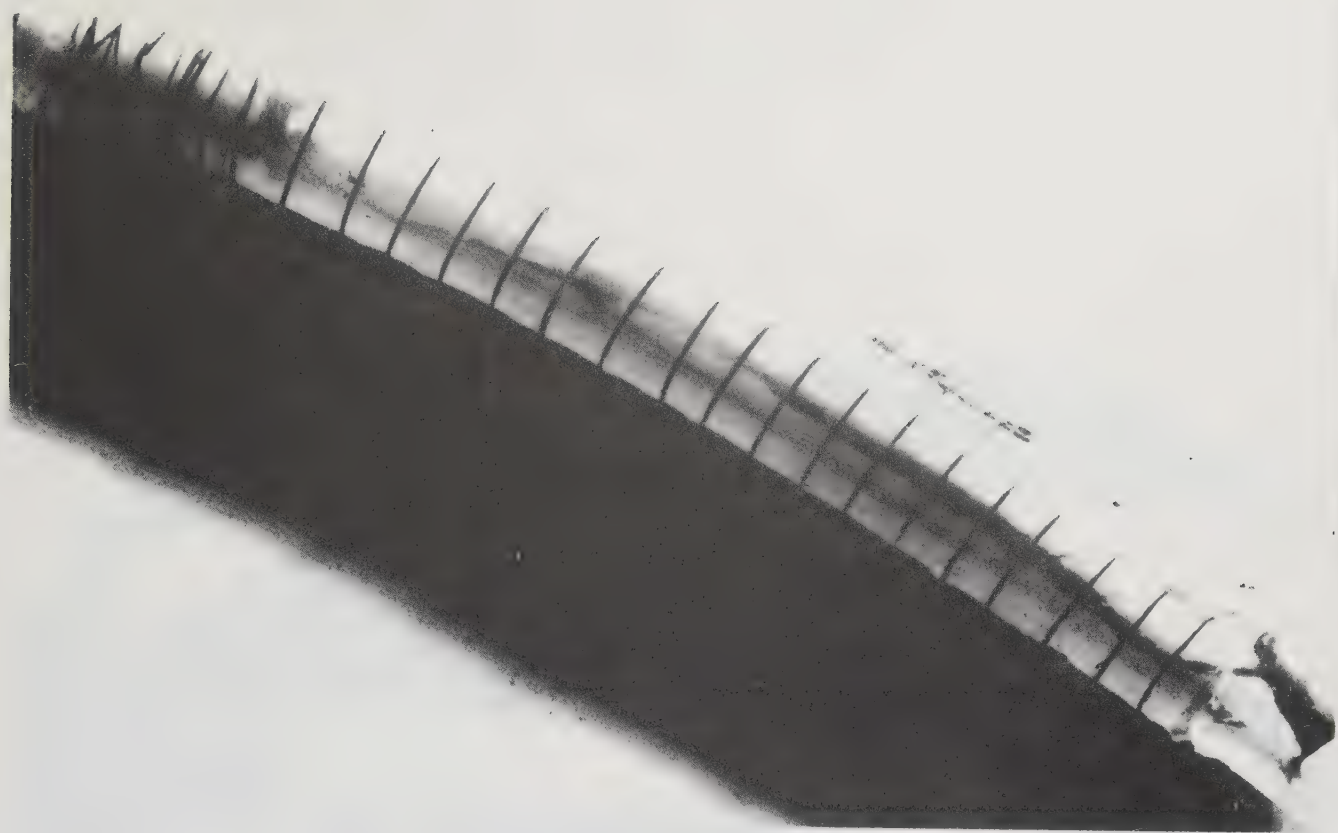
Abb. 21

Schlauchsystem nach 12-stündiger
Perfusion unter reduzierter Heparinisierung.
Koagelbildungen:

- a) an Schlauchabzweigungen
- b) hinter Konnektoren, z.B. Kanülenansatz.
- c) vereinzelt im Schlauchverlauf

a)





1 $\frac{30.}{10.}$
95

Thrombenfreie venöse Kanüle im rechten
Herzvorhof nach 12-stündiger Perfusion
unter reduzierter Heparinisierung.



F. 3. Gasaustausch und Druckverhalten über dem Oxygenator

Die Sauerstoff-Transferwerte sind in Tab. 5 zusammengefaßt und in Abb. 23 graphisch dargestellt.

In Abhängigkeit von der venösen Sauerstoffsättigung, die versuchsbedingt zu Beginn der Perfusion im Mittel bei 80 % und bei Versuchsende bei 65 % lag, nahm der O_2 -Transfer im Mittel von 40 ± 6 auf 50 ± 4 ml/min zu. Der Wert am Ende der Perfusion entspricht einer Sauerstoffübertragung von 60 ml/min/m^2 Membranoberfläche. Die Abb. 24 zeigt zum Vergleich Gas-Transfer-Ergebnisse verschiedener Membranoxygenatoren aus Tierexperimenten unter Vollheparinisierung.

Bei der Betrachtung von Einzelversuchen (Nr. II und III) fällt auf, daß die MO trotz einer niedrigen venösen Sauerstoffsättigung von unter 65 % nicht ihre volle Leistungsfähigkeit im O_2 -Transfer von 55 ml/min/m^2 Membranoberfläche erreichten. Die venoarterielle CO_2 -Partialdruckdifferenz über dem MO zeigte bei Zunahme des venösen CO_2 -Partialdruckes mit der Perfusionsdauer eine Tendenz zur Abnahme bei großer Streubreite der Einzelwerte (Abb. 23, Tab. 6). Die $AVDpCO_2$ über dem MO betrug zu Versuchsbeginn im Mittel $4,0 \pm 2,9$ mmHg und zu Versuchsende $1,2 \pm 0,5$ mmHg.

Der Druckgradient über dem MO (Tab. 4) wies bei großer Streuung mit der Perfusionszeit im Mittel eine Tendenz zur Zunahme auf (Abb. 23).

Bei der Betrachtung der Einzelversuche (Tab. 4) konnte sehr unterschiedliches Verhalten des Druckgradienten beobachtet werden.

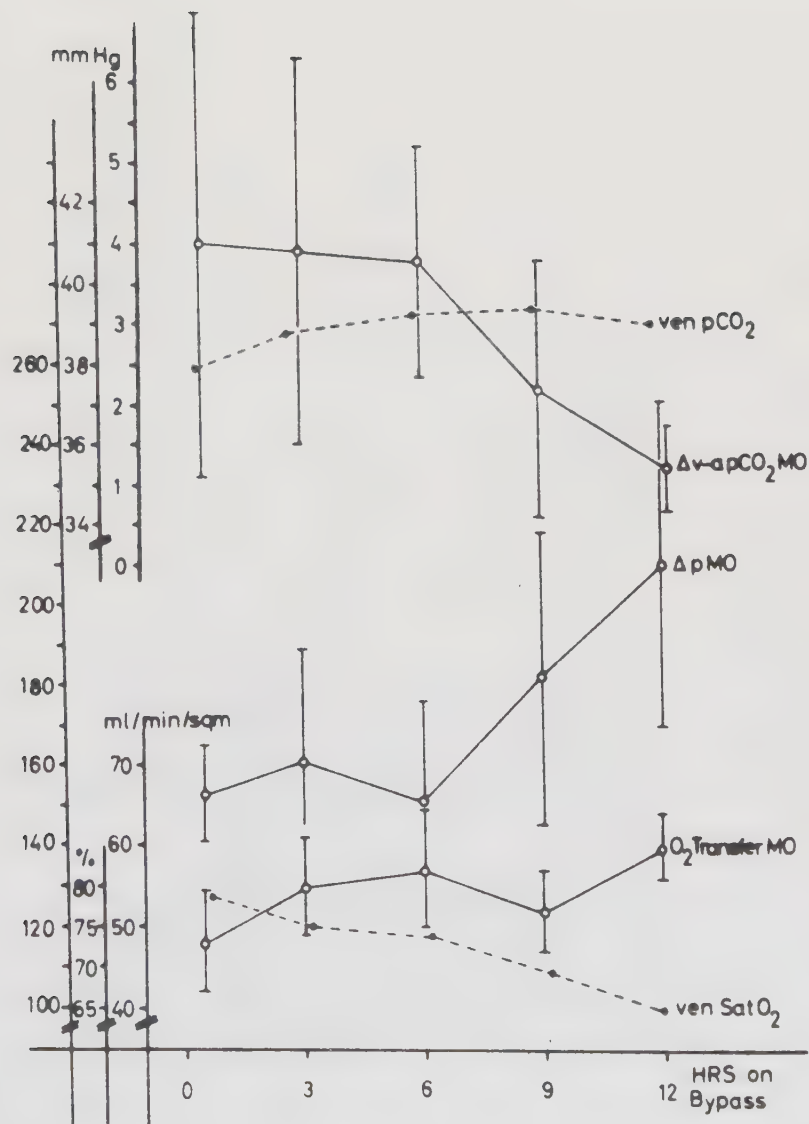
Von einem kontinuierlichen Anstieg (Versuch-Nr. X) bis zu einem annähernd gleichbleibenden Druckgradienten (Versuch-Nr. VII) konnten höhere initiale (Versuch-Nr. I) und finale (Versuch-Nr. III), sowie wechselndes Verhalten (Versuch-Nr. V) registriert werden.

Während der Phase voller Heparinwirkung, in der zu Beginn der Perfusion die AGZ noch zwischen 900 - 300 sec lang, wurde auffallenderweise immer ein Anstieg des Differenzdruckes registriert, der nur in einem Fall (Nr. X) nachfolgend zum Zeitpunkt der Rückkehr der vollen Gerinnungsfähigkeit des Blutes von einem drastischen Druckanstieg begleitet wurde.

Abb. 23

Gas-Austausch und Druckgradient über dem Membranoxygenator

(Erläuterung siehe Text)



Gas-Austausch-Ergebnisse verschiedener Membranoxygenatoren aus Tierexperimenten (49)

Type	Membrane	Blood/ Gas-Flow	O ₂ -Transfer ml/min/sqm(STPD) pO ₂ outlet < 100mmHg	CO ₂ -Transfer ml/min/sqm(STPD) pCO ₂ inlet 40-50mmHg
General Electric Dua Lung	Silicone Polycarbonate 3,0 sqM	3/9	51 - 63	35 - 37
Sci-Med Kolobow-SMO	Silicone Rubber 2,5 sqM	3/9	60 - 70	37 - 40
Travenol Teflo-Lung	Teflon Micropore 2,25 sqM	3/12 shim-pressure 200 mmHg	69 - 77	65 - 69

F. 4. Verhalten der laborchemischen Parameter

Da in der Versuchsanordnung nur Flüssigkeit in Form von Ringer-Lactat-Lösung substituiert wurde und der Blutverlust durch Kanülierung (ca. 200 ml) und Blutprobenentnahme (ca. 300 ml) sich insgesamt auf etwa 500 ml belief, ist der kontinuierliche, geringfügige Abfall des Hämoglobingehaltes, des Hämatokrits, der Erythrozytenzahl und des Gesamt-Eiweißes (Tab. 7 und 9 und Abb. 25 und 26) als Ausdruck der Blutverdünnung zu werten.

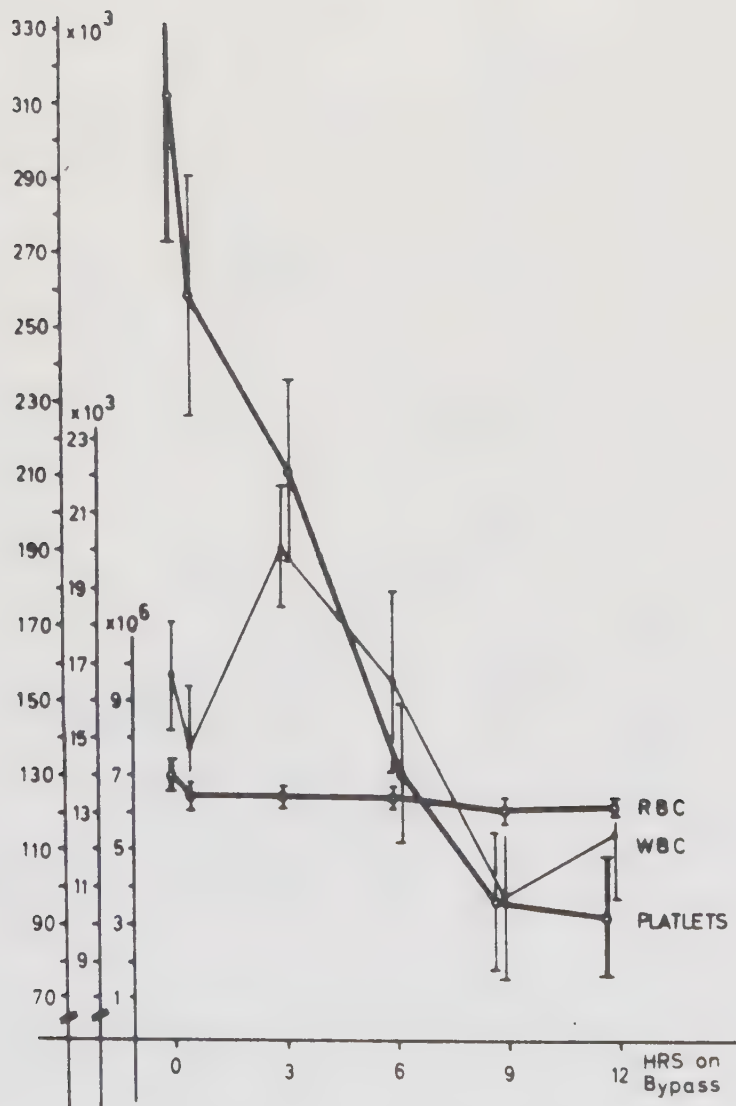
Im Vergleich zu dem annähernd gleichbleibenden Verhalten der Ges.-Eiweiß-Konzentration im zirkulierenden Blut (Referenz) zeigte die Leukozytenzahl (Tab. 7 und Abb. 25) ein uneinheitliches Verhalten. In der Anfangsphase bis zur 3. Std der Perfusion kam es im Mittel zu einem Anstieg von $14,8 \pm 1,6 \times 10^3/\text{mm}^3$ auf $20,1 \pm 1,6 \times 10^3/\text{mm}^3$, dem nachfolgend ein Abfall auf $10,2 \pm 2,1 \times 10^3/\text{mm}^3$ bis zur 9. Std der Perfusion folgte. Das Verhalten der Thrombozytenzahl zeigte dagegen mit Einsetzen der extrakorporalen Zirkulation einen kontinuierlichen Abfall von $312 \pm 39 \times 10^3/\text{mm}^3$ auf $93 \pm 15 \times 10^3/\text{mm}^3$ zu Versuchsende (Tab. 9 und Abb. 25).

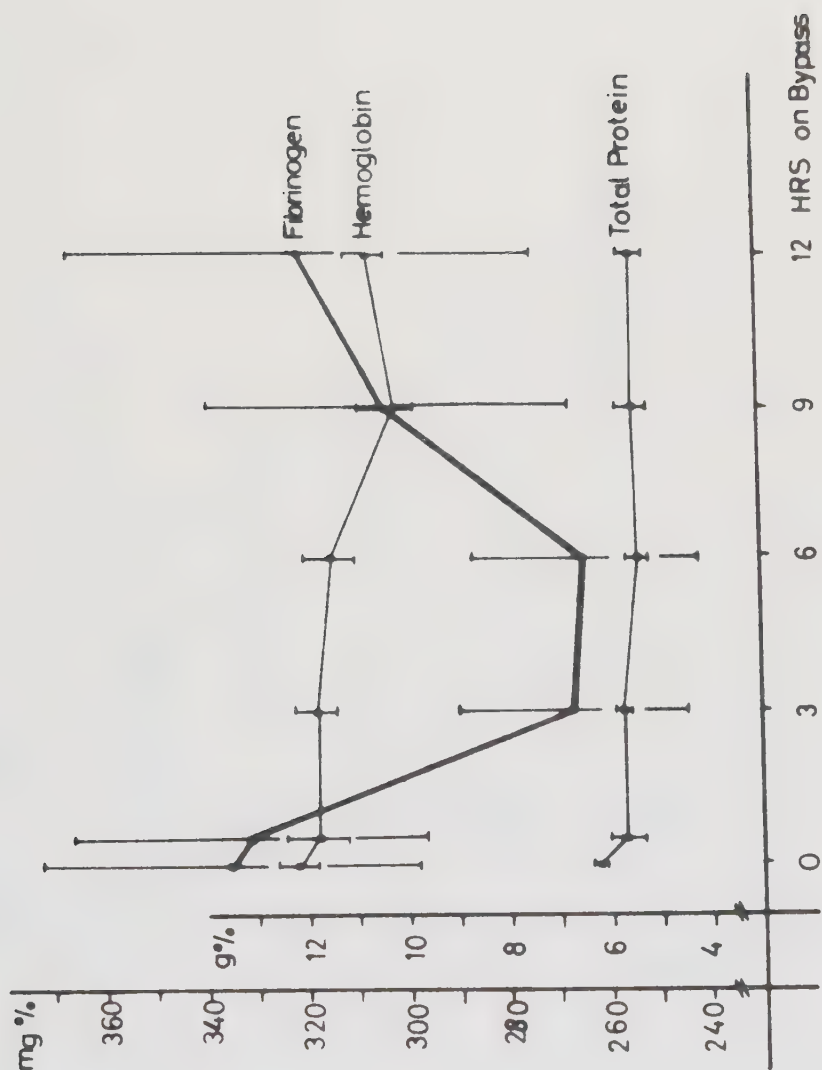
Der Anstieg des freien Plasma-Hämoglobins war über die Versuchsdauer ebenfalls kontinuierlich und erreichte im Mittel nach 12 Std einen Wert von $36,1 \pm 8,0 \text{ mg } \%$ (Tab. 8 und Abb. 27). Auch bei der Betrachtung der Einzelversuche wurden in keinem Fall Werte über 100 mg % beobachtet. Dieser Befund korreliert mit dem Verhalten der LDH-Aktivität (Tab. 10 und Abb. 27), das bei versuchstierspezifischen (?) hohen Ausgangswerten (894 mU/ml) während der Perfusion ebenfalls einen kontinuierlichen Anstieg zeigte. Als Hinweis des Ursprungs dieses Aktivitätsanstieges aus geschädigten Blutzellen verminderte sich der HBDH/LDH-Quotient von 0,43 vor der extrakorporalen Zirkulation auf 0,38 nach 12-stündiger Perfusion.

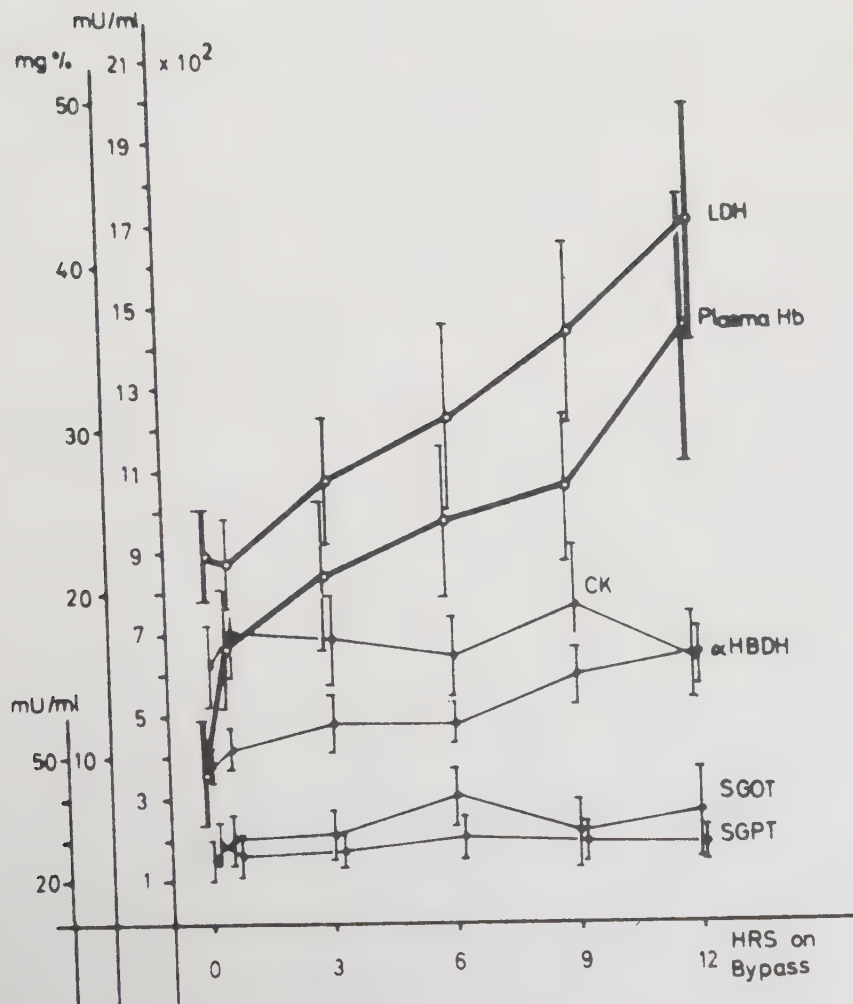
Abb. 25

Verhalten der Blutzellen

RBC = Erythrocyten
WBC = Leukocyten
Platelets = Thrombocyten







Die Aktivitäten der HBDH und C K (Tab. 10 und Abb. 27) waren während der Perfusionsdauer weitgehend konstant. Wie bei der LDH lagen auch bei diesen Enzymen die Ausgangswerte hoch (HBDH 383 ± 36 mU/ml, C K 622 ± 98 mU/ml).

Die Höhe der Aktivitäten der Transaminasen (SGOT, SGPT) zeigten ebenfalls während der Zeit der extrakorporalen Zirkulation keine nennenswerten Veränderungen (Tab. 11 und Abb. 27).

Das Verhalten der Elektrolyte während der Versuchsdauer bedarf keiner besonderen Erwähnung. Es wurde versucht die Elektrolytkonzentration durch Substitution in den Normgrenzen zu halten (Tab. 8). Auffallend waren lediglich die im Vergleich zu den Normalbefunden beim Hausschwein (Abb. 7) an der unteren Normgrenze liegenden Kaliumkonzentrationen.

F. 5. Verhalten der gerinnungsphysiologischen Parameter

Als Globaltest zur Erfassung des exogenen Gerinnungssystems lag die sog. Prothrombin-Zeit nach Quick (TPZ) im Mittel zwischen 64 - 58 % (Tab. 12 und Abb. 28) und zeigte damit während des Versuchsablaufes keine verwertbaren Veränderungen. Die im Gesamtniveau beobachtete geringgradige Verlängerung der TPZ ist am ehesten Ausdruck des zirkulierenden Heparins während der Anfangsphase bis zur dritten Stunde nach Perfusionsbeginn. Danach zeigte sich bei abnehmender Konzentration des Heparins (vgl. AGZ) eine Tendenz zur Normalisierung der TPZ (75 - 120 %) mit anschließender erneuter Verlängerung nach der neunten Stunde.

Die partielle Thromboplastinzeit (PTT) als Globaltest zur Erfassung des endogenen Gerinnungssystems zeigte mit Werten im Mittel von 24,7 - 26,1 sec. ein gleichmäßiges Verhalten während der Perfusionszeit (Tab. 12 und Abb. 28).

Die Thrombinzeit (PT) als Globaltest zur Erfassung der II. Gerinnungsphase war im Mittel 17,7 - 21,5 sec. ebenfalls für den Zeitraum der Perfusion konstant (Tab. 12 und Abb. 28) und ließ keine Heparin- oder Hemmwirkung durch mögliche Fibrinabbauprodukte mit Antithrombinaktivität erkennen.

Das Verhalten des Fibrinogens zeigte eine Tendenz zur Fibrinogenopenie während der Anfangsphase der Perfusion (Tab. 9 und Abb. 26), die nach sechs Stunden am ausgeprägtesten war. Bei einem Ausgangswert von 335 ± 37 mg % kam es in den ersten 6 Std der Perfusion zu einer Abnahme der Fibrinogen-Konzentration auf 265 ± 22 mg %, der bis Versuchsende ein Anstieg auf 320 ± 46 mg % folgte.

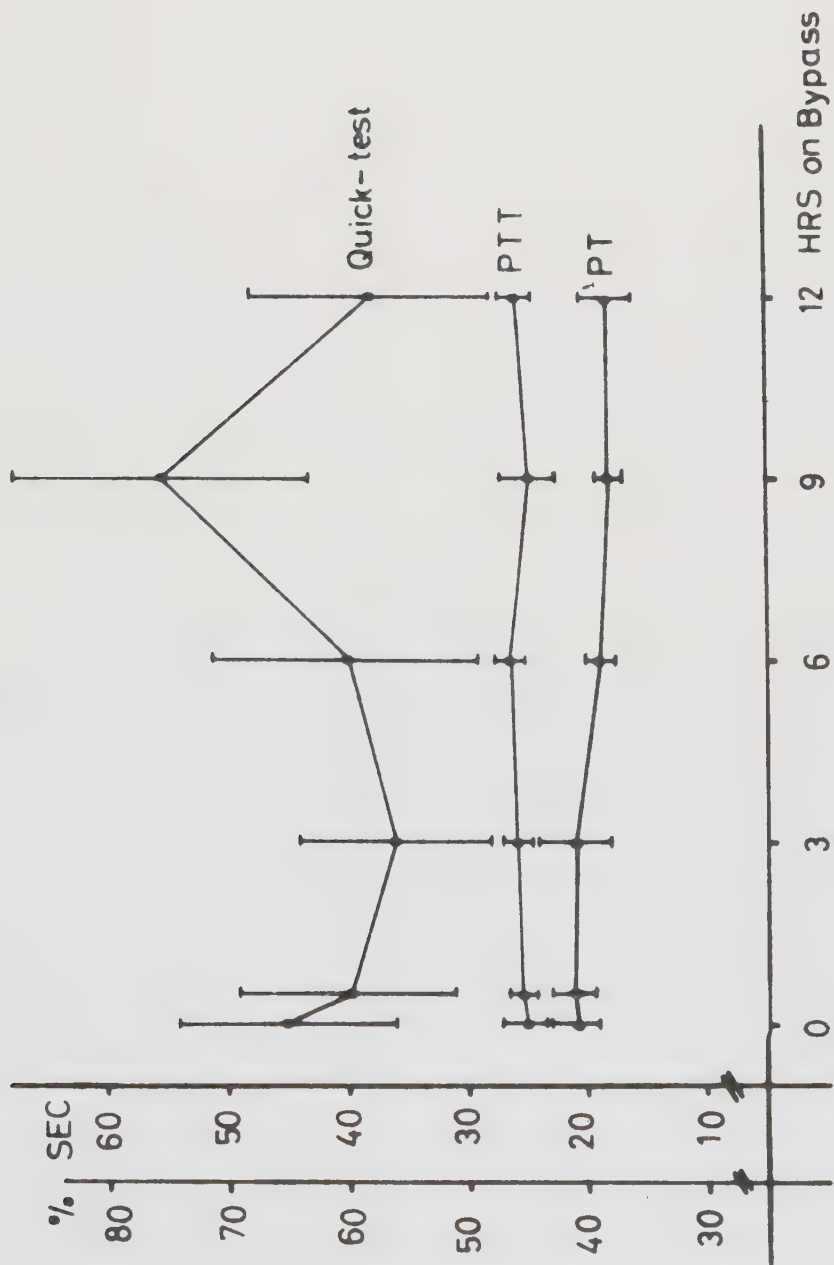
Zusammenfassend ist festzuhalten, daß sich während der Perfusionsdauer in keinem der angewandten Tests eine Heparinhemmwirkung zeigte und sich die im extrakorporalen Kreislaufsystem ablaufenden Gerinnungsvorgänge nur vorübergehend in einer Abnahme des Fibrinogens bemerkbar machten.

Abb. 28

Verhalten der Gerinnungsaktivität

Quick-Test (%)

PTT und PT (sec)



Nach der in in-vitro Untersuchungen für Human-Blut festgestellten linearen Korrelation ($r = 0,912$) zwischen AGZ und Heparinkonzentration (110) kann davon ausgegangen werden, daß bereits 30 min nach Perfusionsbeginn die zirkulierende Heparinkonzentration unter 4 mg % lag, die anerkanntermaßen keine Hemmwirkung mehr auf das Gerinnungssystem hat.

F. 6. Rasterelektronenmikroskopische Befunde

F.6.1 Voruntersuchungen

General-Electric-Dualung

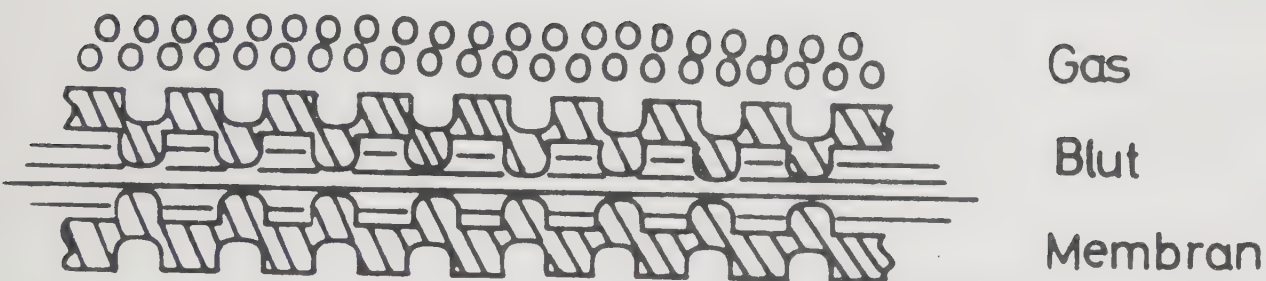
Bei der GE-Dualung handelt es sich um einen Oxygenator vom Sandwich-Typ mit einer Silikon-Polykarbonat-Copolymer-Membran (Abb. 29). Sie besitzt blutseitig eine makroskopisch erkennbare Noppenstruktur. Diese Noppen, die gasseitig als Vertiefungen erkennbar sind (Abb. 1 A)⁺ haben die Aufgabe eines Abstandhalters zwischen den einzelnen Membranlagen und der Erzeugung von Turbulenzen (multi point support) zur Vermeidung von laminarer Strömung (boundary layer-Phänomen), die die Gasaustauscheigenschaften der MO verschlechtern würde (11). Diese Methode zur Verminderung des BLP ließ durch die erzeugten Turbulenzen eine höhere Bluttraumatisierung gegenüber anderen MO-Konstruktionen erwarten, was sich jedoch in den von uns durchgeführten in-vitro Rezirkulationsversuchen nicht bestätigte (117).

Die Nativstruktur der Membran weist gas- und blutseitig eine Oberflächenstruktur auf (Abb. 2 A), die sich als unregelmäßige Vertiefungen (Abb. 3 A) bei angekippter Betrachtung erwiesen. Für diesen Befund wurde der Ausdruck "Pockennarben-Struktur" geprägt. Diese Pockennarben sind in ihrer Intensität unterschiedlich über die Membran verteilt. Als Ursache für diese Strukturbildung wurden von dem Hersteller (General Electric) Tropfenbildungen von Kondenswasser angegeben, das durch Abkühlung der Membran beim Gießungsprozess durch Verdampfung von Lösungsmittel entsteht.

Entsprechend der sich auf der Membran niederschlagenden Kondenswassertropfen entstehen 2-5 μ m große Vertiefungen der Oberfläche, die nicht dem Wunsch nach einer auch im mikroskopischen Bereich glatten Oberfläche entsprachen.

⁺ Die Abbildungen mit einer Nr. und dem Buchstaben A (z.B. 1 A) befinden sich im Anhang.

GE - Dualung



Noppenstruktur (multi point support)
zur Erzeugung von Turbulenzen

Nach zwölfstündiger Perfusion unter Vollheparinisierung zeigten sich blutseitig auf der Membran teils diskrete (Abb. 4 A), teils ausgedehnte die Pockennarben-Struktur ausfüllende Ablagerungen (Abb. 5 A). Bei den Ablagerungen handelte es sich vornehmlich um netzartige Fibringerinsel und denaturiertes Eiweiß unter Einschluß von Blutzellen oder deren Fragmente (Abb. 6 A).

Travenol-Teflo-MO

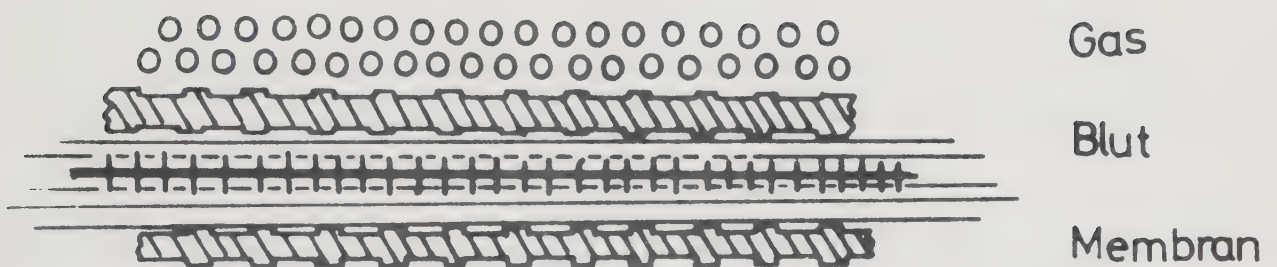
Bei dem Travenol-Teflo-MO handelt es sich ebenfalls um einen Oxygenator vom Sandwich-Typ mit einer mikroporösen Membran aus expandiertem Teflon (27). Zur Vermeidung laminarer Strömung findet sich ein netzartiger Platzhalter im Blutkompartiment (Abb. 30 und Abb. 7 A). Die Membran weist eine makroskopisch sichtbare, quadratische Felderung auf, wobei die Feldbegrenzungen aus schmalen Stegen soliden Teflons bestehen (Abb. 8 A) zwischen denen sich ein Netzwerk (Abb. 9 A) von Teflonsträngen (Abb. 10 A) ausstreckt. Die Teflonstränge bilden ein unregelmäßiges Gitterwerk mit in ihrer Größe nicht einheitlichen Zwischenräumen (Mikroporen). Porengrößen von durchschnittlich 0,5 - 6,0 μm wurden beobachtet.

Nach 12-stündiger Perfusion unter Vollheparinisierung war das Gitterwerk weitgehendst mit Fibrin- und Eiweißablagerungen durchsetzt (Abb. 11 A und 12 A).

Darüber hinaus fanden sich im Gegensatz zu den beiden anderen Membranen auch Blutbestandteile auf der gasseitigen Oberfläche der Membran (Abb. 13 A). Das Vorhandensein einer im Durchmesser über 10 μm großen abgeschilferten Gefäßendothelzelle (?) weist bei der unkontrollierten Porengröße der Membran auf sporadisches Vorkommen von Poren hin, die größer sind als oben angegeben (Abb. 14 A).

Der Mechanismus eines Übertritts von Fibrin- und Eiweiß aus dem Blut- in das Gaskompartiment des Oxygenators wird so erklärt, daß durch Kondensation aus dem nicht völlig trockenen, durchfließenden Sauerstoff sich die Mikroporen mit Wasser füllen und damit für lösliche Blutbestandteile die Möglichkeit der Diffusion besteht (Wasserbrücken).

Travenol Teflo - MO



Quadratische Verstrebung der
Membran zur Festigkeitserhöhung
Netzartiger Platzhalter im Blutstrom
zur Erzeugung von Turbulenzen

Daneben besteht bei vorkommenden größeren Poren, oder besser "Löchern" in der Membran die Möglichkeit des unmittelbaren Übertritts. Auf die Gefahr einer Wasserkondensation in der Gasphase, wodurch eine Verminderung der Effektivität des Gasaustausches bis hin zur völligen Blockierung des Gaskompartments verursacht werden kann, ist auch von anderer Seite hingewiesen worden (92). Bei klinischem Einsatz in der offenen Herzchirurgie in 192 Fällen konnten wir dagegen bei Vorwärmung des Sauerstoffes und durchschnittlicher Perfusionsdauer von 2 Std keinen derartigen Zwischenfall beobachten (120).

Kolobow-Sci-Med MO

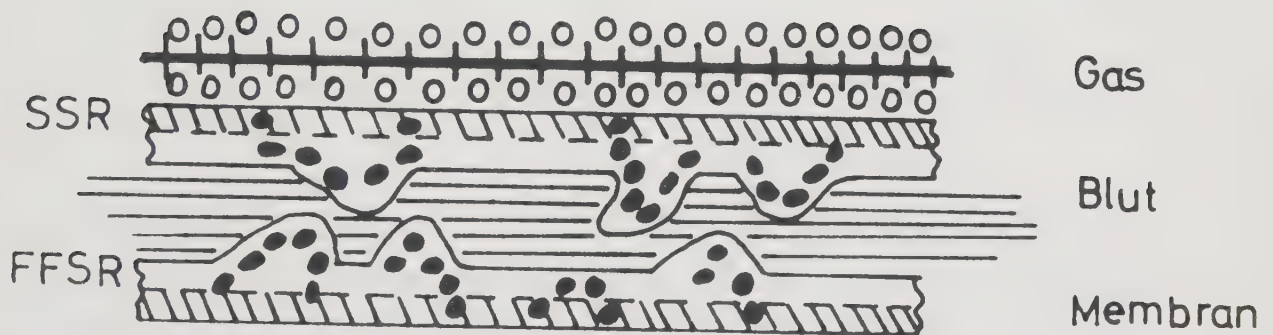
Bei dem Kolobow-Sci-Med MO handelt es sich um einen Oxygenator vom Spiral-coil Typ mit einer Silikongummi-Membran. Durch den spiralen Verlauf des Blutfilmes zwischen den Membranwickelungen und der Oberflächenstruktur der Membran (Abb. 31) wird eine laminare Blutströmung vermieden (70).

In der Standardausführung besteht die Membran aus einem Polyester-Strickwerk (Abb. 15 A), das in einer two-layer-casting technique (67) in Standard-Silikongummi (SSR, Dow Corning S-2000) eingebettet wird (Fabric-reinforced membrane).

Die Oberfläche ist glatt und weist vereinzelt Fältelungen des Silikongummiüberzuges auf (Abb. 16 A). Nach 12-stündiger Perfusion unter Vollheparinisierung konnten auf dieser Oberfläche nur vereinzelt und geringfügige Ablagerungen beobachtet werden. (Abb. 17 A).

In einem Kantenausschnitt (Abb. 18 A) kommt die Filiamentstruktur des Polyesterstrickwerkes und seine nicht zentrale Lage (Abb. 19 A und 20 A) zwischen den Membranlagen zum Ausdruck. Vereinzelt wurden bei nativen Membranen auch regelrechte Defekte über den Verfestigungssträngen beobachtet (Abb. 21 A).

Sci Med - Kolobow - MO



Doppellagenmembran mit eingebetteten
Verfestigungssträngen

Strickmusterstruktur

zur Erzeugung von Turbulenzen

Schläuche und Minireservoir

Die aus Standard-Silikongummi (SSR) gefertigten und FFSR beschichteten Schlauchteile und die Minireservoirs aus gleichen Materialien wiesen durch die Beschichtung eine grobe Fältelung der Oberfläche auf (Abb. 22 A), die sich bei Vergrößerung als unregelmäßig darstellte; die dazwischen liegenden Flächen erschienen glatt (Abb. 23 A). Vereinzelt wurden auch hier Defekte durch Ablösung der Beschichtung beobachtet (Abb. 24 A).

Zusammenfassend führten diese Voruntersuchungsbefunde zu folgenden Ergebnissen:

- 1) Klinisch im Routineverfahren bei offenen Herzoperationen bereits eingesetzte MO (GE-Dualung, Teflo-MO, Standard-Kolobow-MO) zeigten auch bei unter Vollheparinisierung durchgeführten Perfusionen Ablagerungen auf den Membranoberflächen.
- 2) Von der Oberflächenstruktur her erschienen die GE-Membran auf Grund ihrer fertigungstechnischen Mängel und die Teflon-Membran wegen ihres mikroporösen Charakters für die Durchführung von Langzeitperfusion unter heparinreduzierten Bedingungen weniger geeignet als die glattflächige, nur durch das Strickmuster strukturierte Silikongummimembran des Kolobow-MO.
- 3) Die von uns FFSR-beschichteten Kreislaufteile (u.a. Schläuche und Minireservoir) waren ebenso wie die Oxygenatormembranen nicht frei von vereinzelten Beschichtungsdefekten.

6.2 Hauptversuche

Nach 12-stündiger Perfusion unter reduzierter Heparinisierung (0,8 mg/kg und 0,15 mg/kg/Std) fanden sich an Stellen des extrakorporalen Kreislaufsystems ohne makroskopisch sichtbare Ablagerungen elektronenmikroskopisch immer wieder Zeichen beginnender Fibringerinnsel- und Thrombenbildungen, sowie der Deposition von Eiweißen und Zellfragmenten.

Neben diskreten Einzelablagerungen (Abb. 25 A) im Bereich von Fältelungszonen der Oxygenatormembran kam es vor allem in den Vertiefungen des Strickwerkes (Stagnationszonen) zu Ablagerungen, während die angrenzenden, außerhalb der Vertiefungen liegenden Membranareale weitgehend frei davon waren (Abb. 26 A). An manchen Stellen, die über die Membranoberfläche diffus verteilt waren, breiteten sich die Ablagerungen aus den Vertiefungen heraus weiter über die Membran aus (Abb. 27 A).

An anderen Stellen wurden die Vertiefungen fast vollständig ausfüllende Ablagerungen gefunden, ohne daß es zu einer die Grenzen des Strickwerkes überschreitenden Ausbreitung gekommen war (Abb. 28 A). Bei den Ablagerungen handelte es sich nach dem SEM-optischen Befund im Wesentlichen um Fibrin und Eiweiße unter Einschluß von zellulären Blutbestandteilen (Abb. 29 A). Isoliert der Oberfläche anhaftende Thromben (Abb. 30 A) bei weitgehend ablagerungsfreier Umgebung ließen den Verdacht auf darunter liegende Membrandefekte zu.

Die im Zentralstrom der Minireservoirs vom Typ M1 liegenden Oberflächenareale ließen auch nach 12-stündiger Perfusion eine für ihre Nativstruktur typische Fältelung der FFSR-Beschichtung erkennen (Abb. 31 A), während Areale aus den Randgebieten der Reservoirs eine homogen erscheinende, sich gleichmäßig auf der Oberfläche ausbreitende Ablagerungen von Eiweiß und Fibrin zeigten (Abb. 32 A).

Auf der Oberfläche der Minireservoirs vom Typ M 2 wurden neben der erhaltenen Fältelungsstruktur nur Einzelablagerungen gefunden (Abb. 33 A).

Im Schlauchsystem war immer die für die FFSR-Beschichtung typische Fältelung der Oberfläche ohne nennenswerte Ablagerungen erhalten geblieben (Abb. 34 A). Lediglich in Bereichen des Schlauchsystems hinter den Konnektoren konnten vereinzelt ausgiebige Fibrinablagerungen unter Einschluß von Blutzellen beobachtet werden (Abb. 35 A).

Im Bereich des Schlauchsystems, der im Pumpenabschnitt lag, war die Fältelungsstruktur nicht mehr erkennbar.

Vereinzelt wurden netzartige Fibrinablagerungen mit Blutzelleinschlüssen oder Konglomerate aus Zellfragmenten gesehen (Abb. 36 A).

Zusammenfassend läßt sich über die rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungsergebnisse an den Oberflächen des extrakorporalen Kreislaufsystems nach 12-stündiger Perfusion unter reduzierter Heparinisierung sagen, daß:

- 1) eine Quantifizierung der Ablagerungen durch den mikroskopischen Befund nicht möglich war,
- 2) die Qualität der Ablagerungen auf den Oxygenatormembranen (SSR/Vollheparinisierung VS FFSR/reduzierte Heparinisierung) als gleichwertig anzusehen waren,
- 3) die Bildung von mikroskopisch sichtbaren Ablagerungen vorzugsweise in Arealen des extrakorporalen Kreislaufsystems auftraten, die als Stagnationszonen (Strickwerk der Membran, Randabschnitte des Reservoirs) oder Turbulenzonen (hinter Konnektoren) anzusehen waren,
- 4) die FFSR-Beschichtung in der angewandten Technik (vgl. E.2.) zumindest im Pumpenteil des Schlauchsystems der dort auftretenden mechanischen Belastung nicht dauerhaft widersteht.

F. 7. Histologische Untersuchungsbefunde

Die bei der Sektion der Versuchstiere entnommenen Organe (vgl. E.3.6.) zeigten in keinem Fall makroskopisch erkennbare Infarktareale. Auch bei der mikroskopischen Durchuntersuchung der von den einzelnen Organen angefertigten Serienschnitten ergab sich kein Hinweis auf abgelaufene Thrombembolien.

Die histologischen Veränderungen in den einzelnen Organen waren quantitativ unterschiedlich. Am ausgeprägtesten waren sie bei Versuch Nr. V und zwar vorwiegend in der Niere. Es fanden sich umfangreiche Fibrinthromben in den Glomerulumschlingen (Abb. 32), die besonders deutlich mit der PTAH-Färbung zu erkennen waren (Abb. 33).

Die Kanälchen waren stark dilatiert und ihre Epithelien abgeflacht, vereinzelte Zellkerne waren pyknotisch. Hier fanden sich beginnende Nekrosen von Kanälchenepithelien. In den Lichtungen der gewundenen Kanälchen fanden sich teils blaßeosinophile Zylinder, teils feinwolkige eosinophile Niederschläge. Vereinzelt kamen auch Blutungen in den Kanälchen vor.

Die Läppchenstruktur der Leber war (Versuch Nr. V) weitgehend erhalten. In einem keilförmigen Areal fanden sich überwiegend läppchenzentral Leberzellen mit einer vermehrten Eosinophilie. Die Zellkerne ließen hier beginnende Pyknosen erkennen (Abb. 34).

Ganz vereinzelt stellten sich Fibrinthromben in den Kapillaren der Lunge dar (Abb. 35).

Die beschriebenen Veränderungen in den Organen aus Versuch Nr. V entsprachen insgesamt dem Bild einer Schocksituation (Schockniere, beginnende Schockleber, diskrete Zeichen einer Schocklunge) und waren nur in diesem Fall in beschriebener Ausprägung zu finden.

Abb. 32

Nierengewebe(HE-Färbung)

Versuch Nr. V

Vergr. 90 x

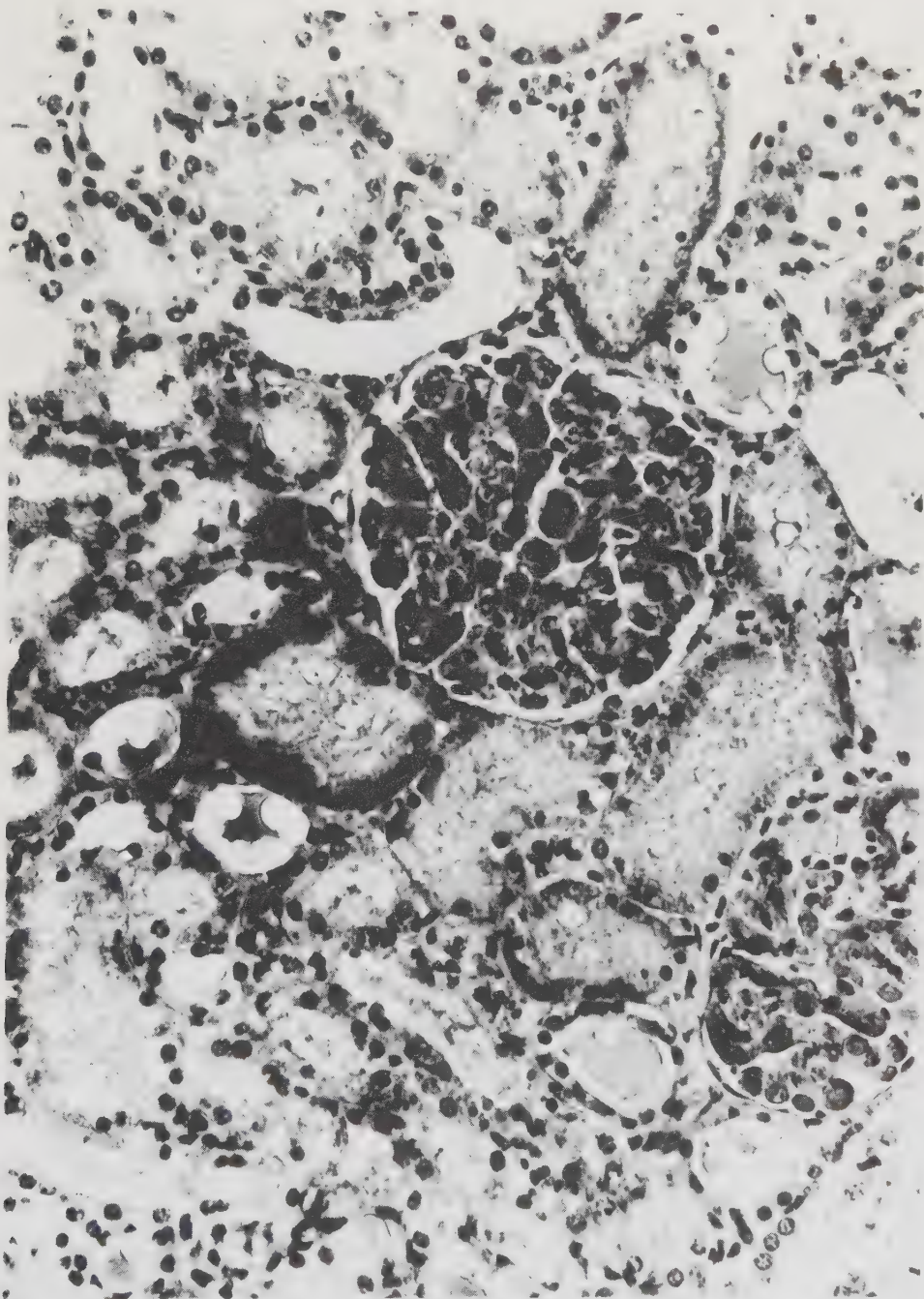


Abb. 33

Nierengewebe(PTAH-Färbung)

Versuch Nr. V

Vergr. 200 x



Abb. 34

Lebergewebe (HE-Färbung)

Versuch Nr. V

Vergr. 90 x

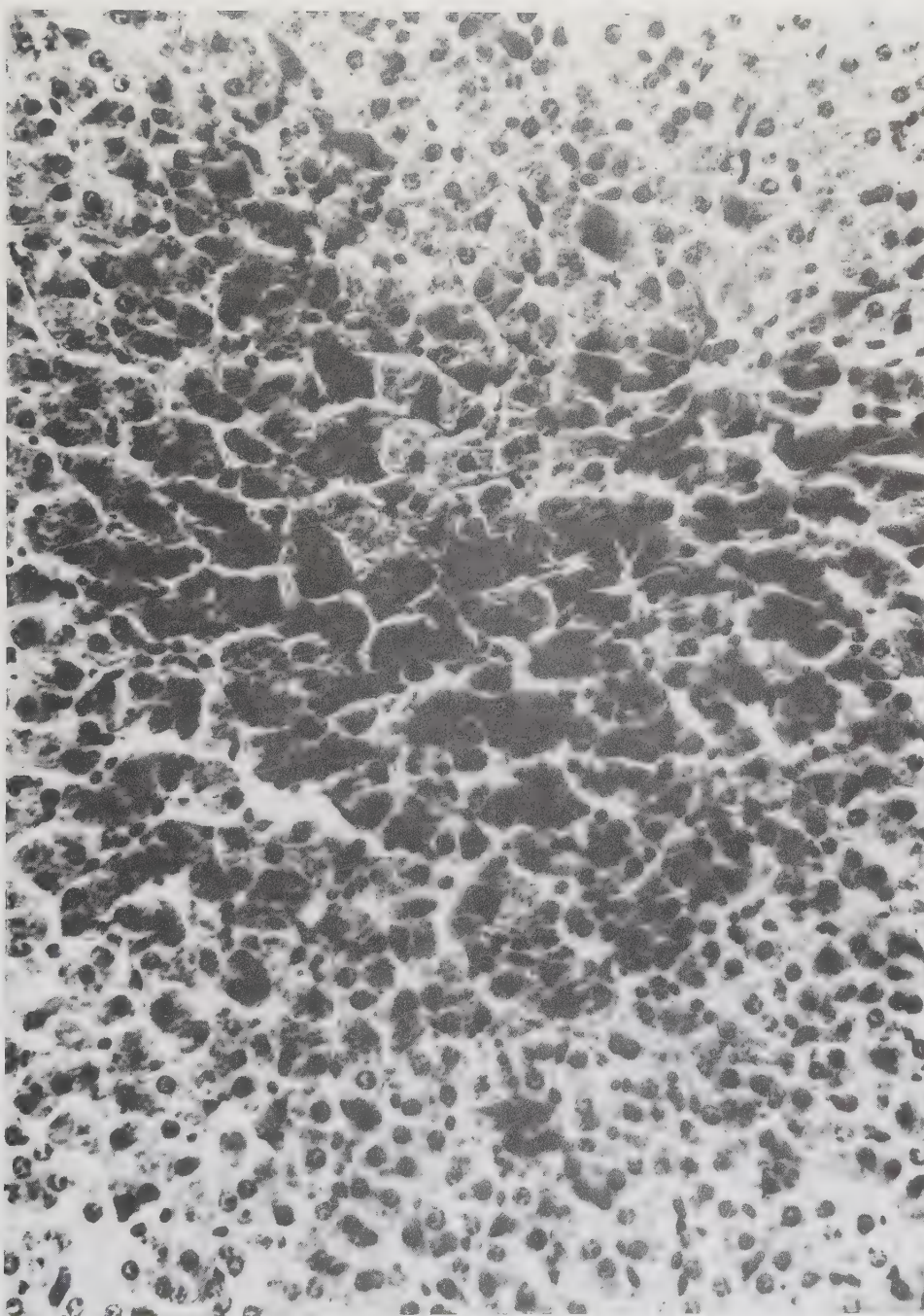
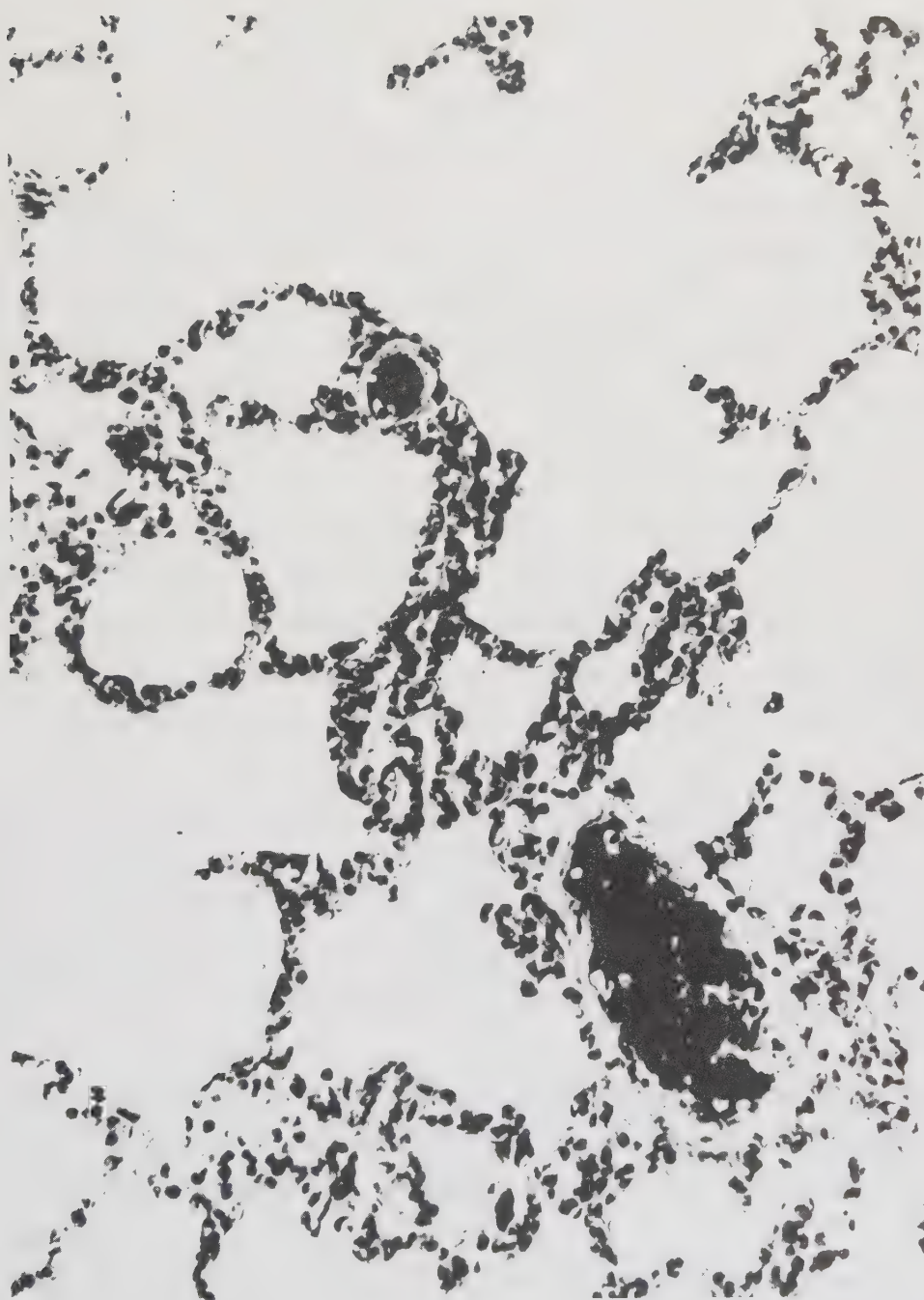


Abb. 35

Lungengewebe (Goldner-Färbung)

Versuch Nr. V

Vergr. 90 x



F. 8. Klinische Langzeitperfusion

Die klinische Langzeitperfusion verlief perfusionstechnisch ohne wesentliche Schwierigkeiten.

Der EKBF wurde mit 3,5 l/min während der Perfusionsdauer weitgehend konstant gehalten und machte ca. 50% des Gesamtkreislaufzeitvolumens aus (Abb. 36 und Tab. 13).

Durch Platzierung der arteriellen Rückflußkanüle mit ihrem Ende in der Aortenwurzel konnte eine gleichmäßige Verteilung des extrakorporal oxygenierten Blutes erreicht werden (Abb. 37).

Die Funktion des Sci-Med-Kolobow-MO war am Anfang mit einem O_2 -Transfer von 30 - 33 ml/min/m² bei einer venösen O_2 -Sättigung um 60 % schlecht, so daß wir nach sechsständiger Perfusionsdauer auf den zweiten, parallel geschalteten MO umschalteten. Der zweite Oxygenator zeigte bis zum Perfusionsende einen zufriedenstellenden O_2 -Transfer (Abb. 36 und Tab. 14). Die Antikoagulation der Pat. erfolgte in Form einer kontrollierten Heparinisierung, wobei nach üblicher Anfangsdosierung (3 mg/kg) die weitere kontinuierliche Heparinzufuhr sich nach den aktuellen Werten der AGZ richtete (Abb. 38 und Tab. 15). Der Heparinbedarf nahm mit der Perfusionsdauer zu. Die Werte für die AGZ lagen während der Perfusion im Mittel bei 350 sec. und unterschritten damit nicht den als untere Grenze angesehenen Wert für Routineoperationen am offenen Herzen (110).

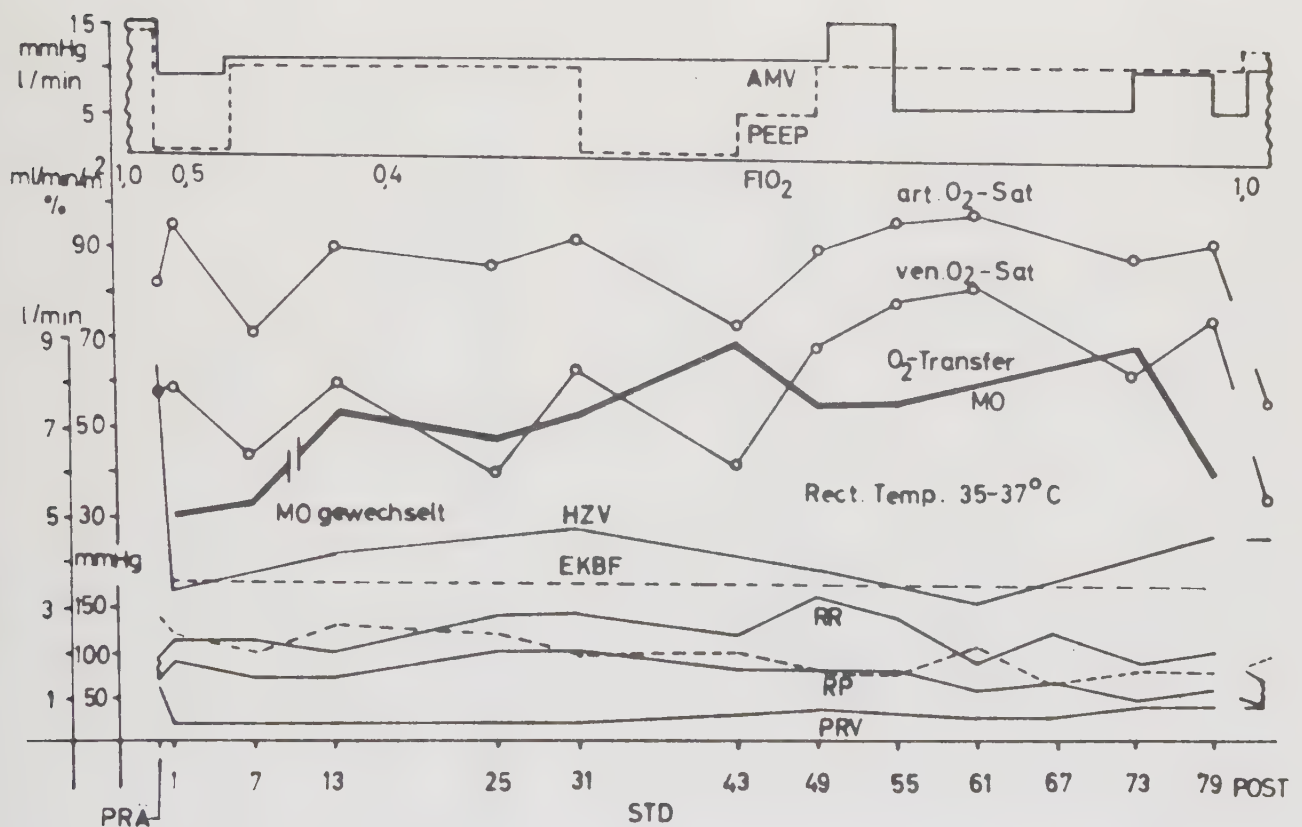
Die Wirkung des Heparins zeigte sich in einer entsprechenden Verlängerung der gerinnungsphysiologischen Parameter wie PTT, PT, TPZ (Abb. 38 und Tab. 15), wobei die in der Bilanz ausgewiesenen Gaben von Frischblut und -plasma zu jedem Zeitpunkt für ein ausreichendes Gerinnungspotential sorgten.

Das Gesamt-Eiweiß und die Fibrinogenkonzentration konnten unter genannter Substitution, sowie zusätzlicher Sondenernährung im Normbereich gehalten werden (Abb. 39 und Tab. 15 und 16).

Unter der Perfusion kam es bei schon vorher bestehender Thrombocytopenie zu einem weiteren Abfall, der zu Perfusionsbeginn am ausgeprägtesten war (Abb. 39 und Tab. 15).

Abb. 36

Klinische Langzeitperfusion,
 Pat. E. I. (1977) :
 Verlaufsdiagramm von
 Beatmung (AMV, PEEP, FIO_2),
 Kreislauf (RR, RP, P_{RV} , HZV, EKBF),
 O_2 -Austausch MO,
 O_2 -Sättigung MO (venös und arteriell).



Regionaler Sauerstoffpartialdruck
bei klinischen Langzeitperfusionen
in V-A Perfusionstechnik:

Pat. H. G. (1975)
Pat. S. R. (1975)
Pat. I. E. (1977)

ARTERIELLE ARTERIELLER pO2 UND ABNAHMESTELLEN

ARTERIELLE

KANÜLENLAGE

AORTA DESCENDENS

H. G.

S. R.

A. RAD. DEXT.

39 MM HG

A. RADIALIS SIN.

75 MM HG

A. RAD. SIN.

55 MM HG

A. FERMORALIS

51 MM HG

AORTENWURZEL

I. E.

A. RAD. DEXT.

63 MM HG

A. RAD. SIN.

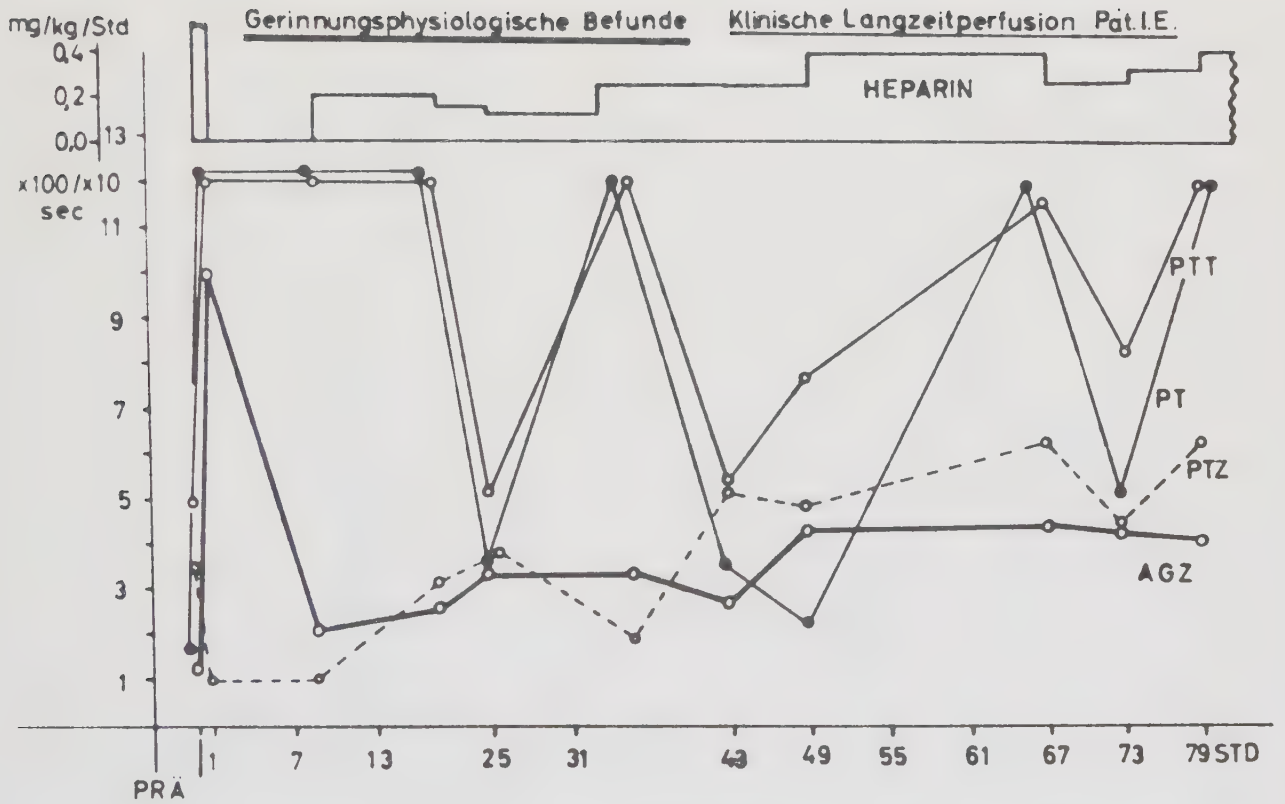
61 MM HG

Abb. 38

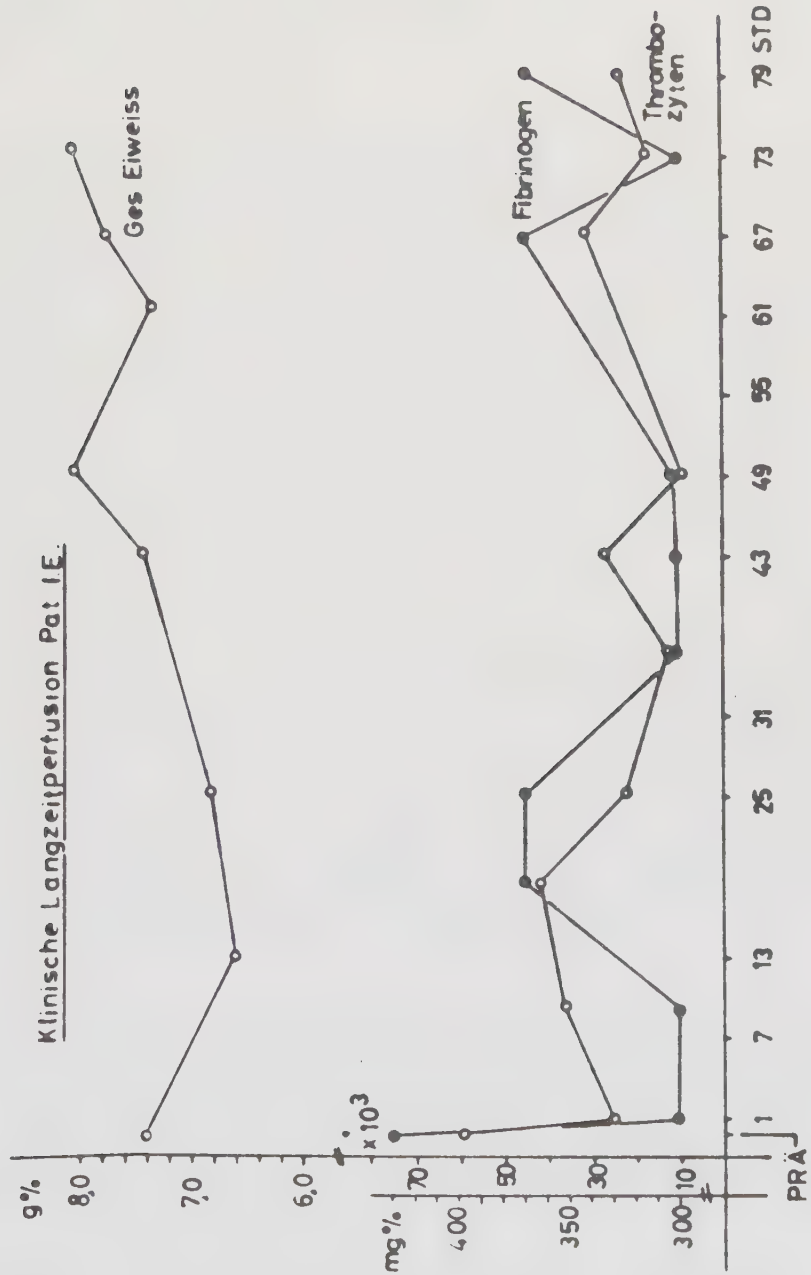
Klinische Langzeitperfusion,

Pat. E. I. (1977) :

Verlaufsdarstellung der Gerinnungs-
aktivität (PTT, PT, TPZ, AGZ) und
Heparindosierung (mg/kg/Std).



Klinische Langzeitperfusion,
 Pat. E. I. (1977):
 Verhalten der Thrombozytenzahl,
 des Fibrinogens und Gesamt-Eiweiß.



Das freie Hämoglobin erreichte mit 67,9 mg % in der 55. Std der Perfusion seinen höchsten Wert. In Abhängigkeit von der Perfusionsdauer war das Verhalten uneinheitlich. Nach anfänglich nur geringen Anstieg von 11,5 mg % (vor Perfusionsbeginn) auf 20,8 mg % (nach 31 Std Perfusion) schwankte es nachfolgend zwischen 17,9 mg % (nach 43 Std Perfusion) und dem Höchstwert (Abb. 40 und Tab. 16).

Die Nierenfunktion blieb unter der Perfusion mit täglichen Urinausscheidungsmengen zwischen 4.000 - 7.000 ml auch qualitativ, gemessen an den Serum-Harnstoff- und Kreatininkonzentrationen, unverändert (Abb. 40 und Tab. 16).

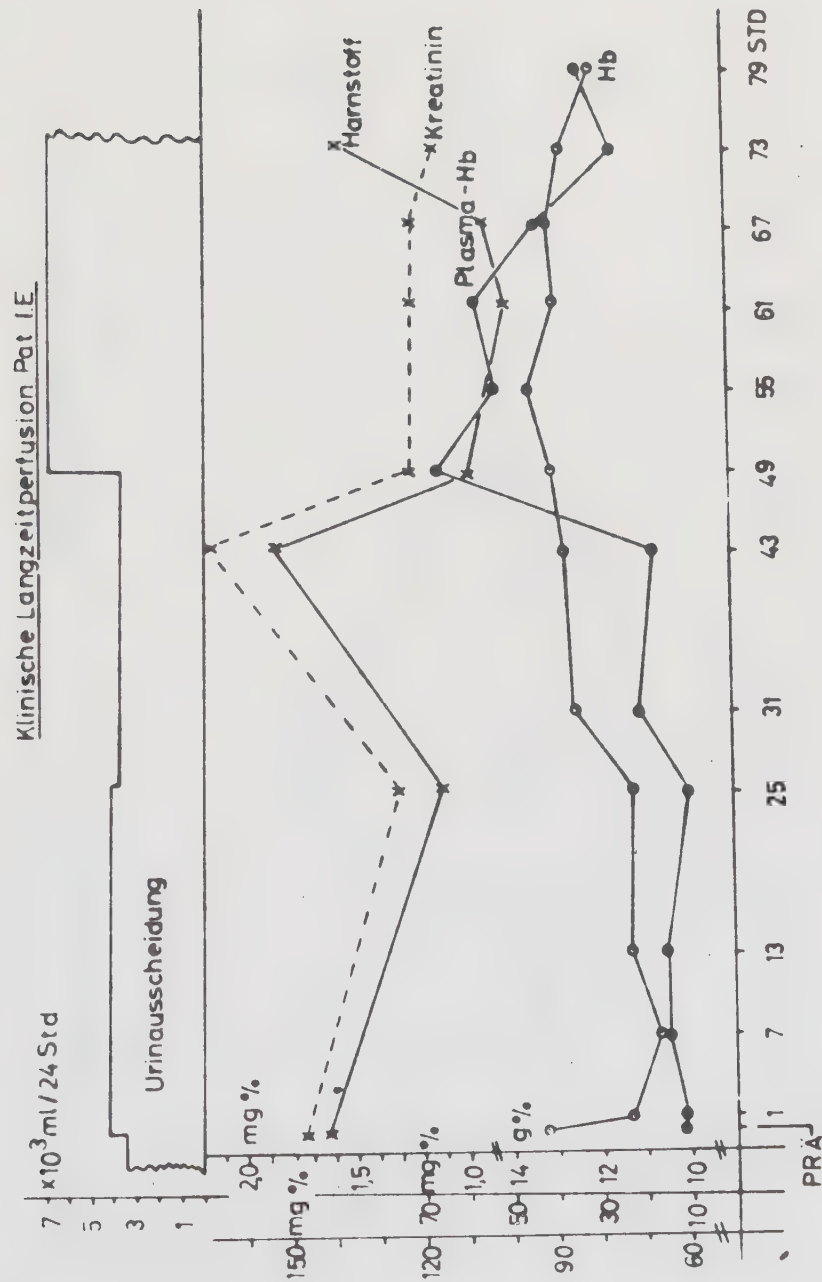
Parallel zum Verhalten des freien Hämoglobins kam es in der in den ersten 31 Std der Perfusion zu einem erheblichen Anstieg der LDH-Aktivität von 705 mU/ml auf 1.645 mU/ml (Abb. 41 und Tab. 17). Nach diesem Zeitpunkt stieg die Aktivität der HBDH im Vergleich zur LDH-Aktivität höher an. Der Quotient HBDH/LDH Aktivität nahm von 0,37 in der Anfangsphase der Perfusion auf 0,64 gegen Ende der Perfusion zu (Abb. 41). In der Endphase war die Aktivität der CK-MB mit 4,7 - 7,2 mU/ml höher als in der ersten Hälfte der Perfusion mit 2,4 mU/ml (Abb. 41 und Tab. 17).

Als Ausdruck einer schon vor Perfusionsbeginn bestehenden Leberschädigung, die stauungs- und während der Perfusion zusätzlich hämolytisch und transfusionsbedingt war, waren die Aktivitäten der sog. Leberenzyme (SGOT, SGPT) bei unverändert im Normbereich bleibender LAP-Aktivität etwa gleichbleibend erhöht (Abb. 42 und Tab. 17). Klinisch kam es zur Ausbildung eines zunehmenden Ikterus mit Anstieg der Gesamt-Bilirubins auf über 7,0 mg %.

Von Seiten der Pat. traten hämorrhagische Komplikationen in Form einer intestinalen Blutung und Hypermenorrhoe auf, während die Blutverluste gegenüber früheren Erfahrungen aus dem Kanülierungsgebiet und den Thoraxdrainagen mit schätzungsweise 200-300 ml/24 Std äußerst gering waren.

Im Zusammenhang mit der schweren pulmonalen Erkrankung fanden sich im Trachealsekret seit Behandlungsbeginn Keime der Klebsiella-Gruppe, die unter Ausbildung eines septischen Zustandsbildes während der Perfusion trotz antibakterieller Therapie mit ausgetesteten Substanzen auch im Blut nachgewiesen wurden. Damit war auch das extrakorporale Kreislaufsystem als kontaminiert anzusehen.

Klinische Langzeitperfusion,
Pat. E. I. (1977) :
Verlaufsdarstellung der Urin-
ausscheidung und der harnpflichtigen
Substanzen (mg%), des Gesamt-Hb (g%)
und des Plasma-Hämoglobingehaltes (mg %).



Klinische Langzeitperfusion,
Pat. E. I. (1977) :
Verlaufsdarstellung von Enzym-
aktivitäten (CPK, CK-MB, HBDH/LDH-
Quotient)

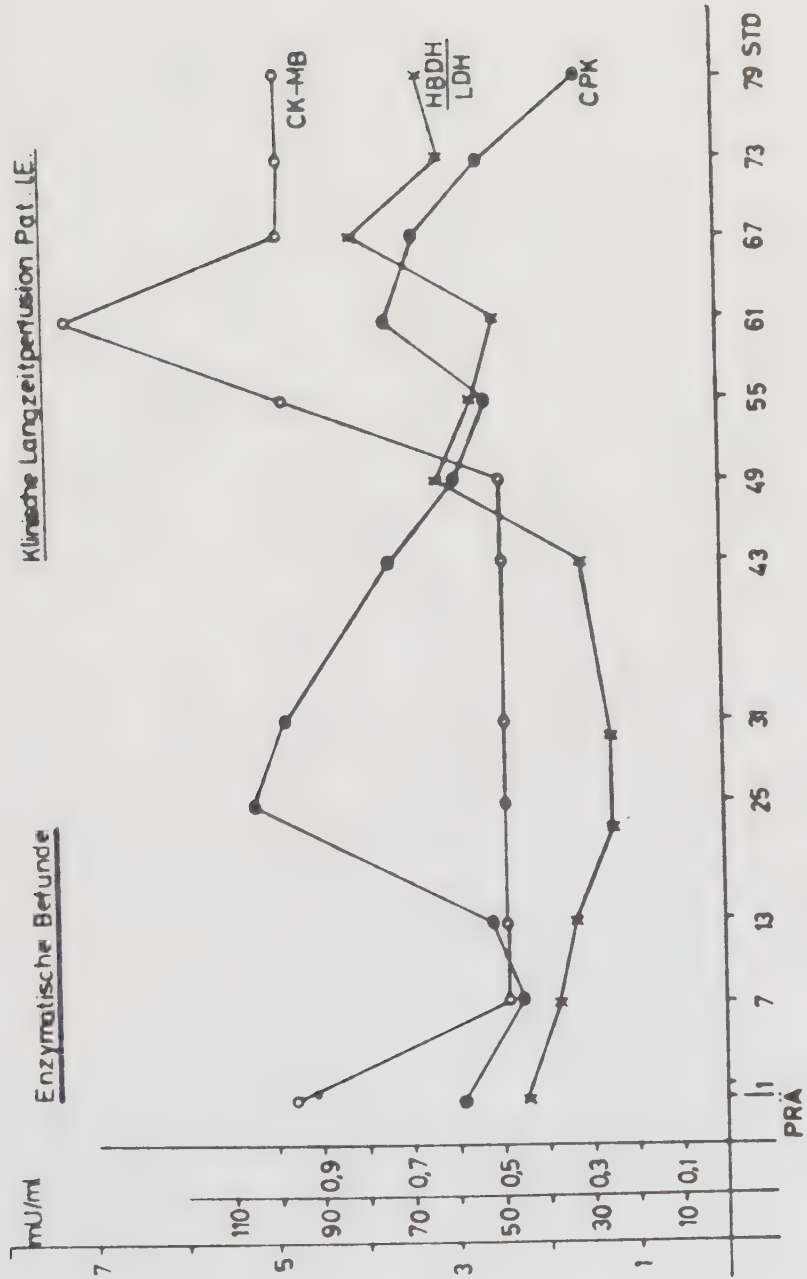


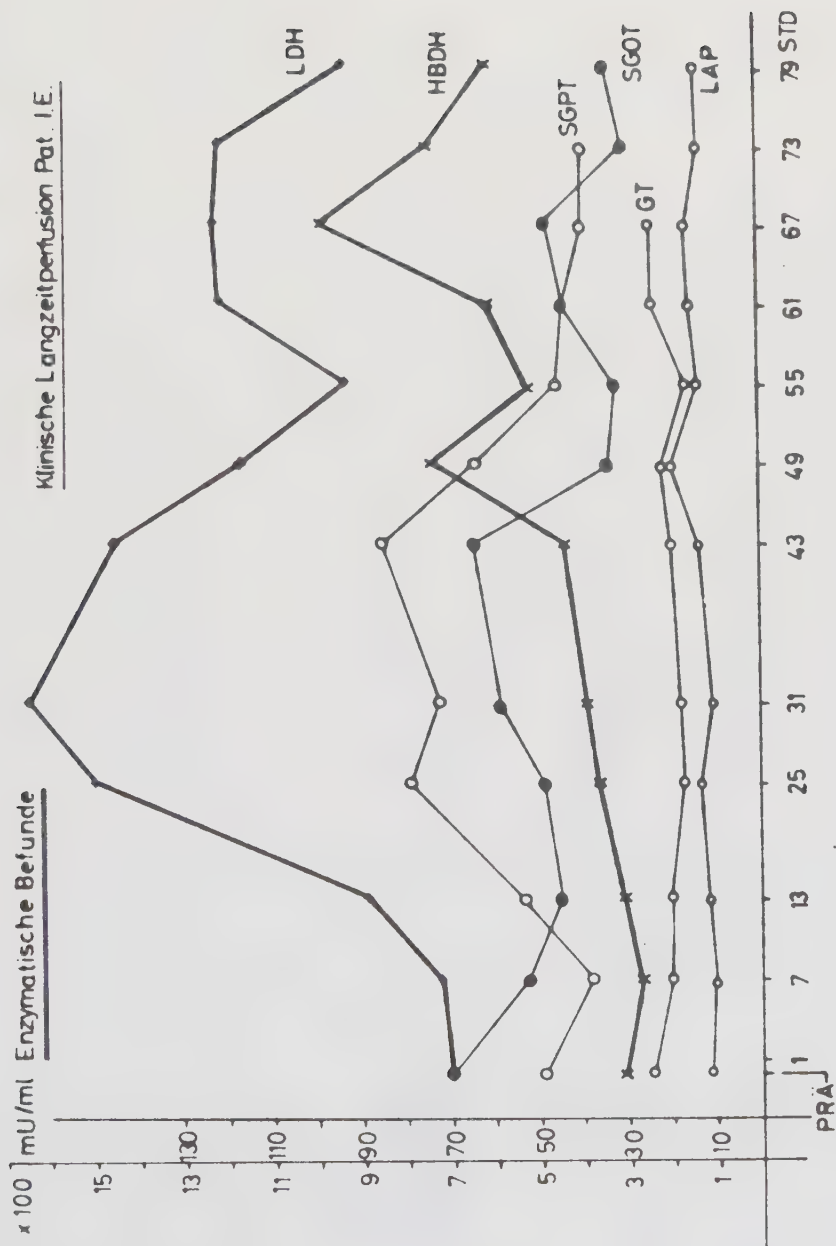
Abb. 42

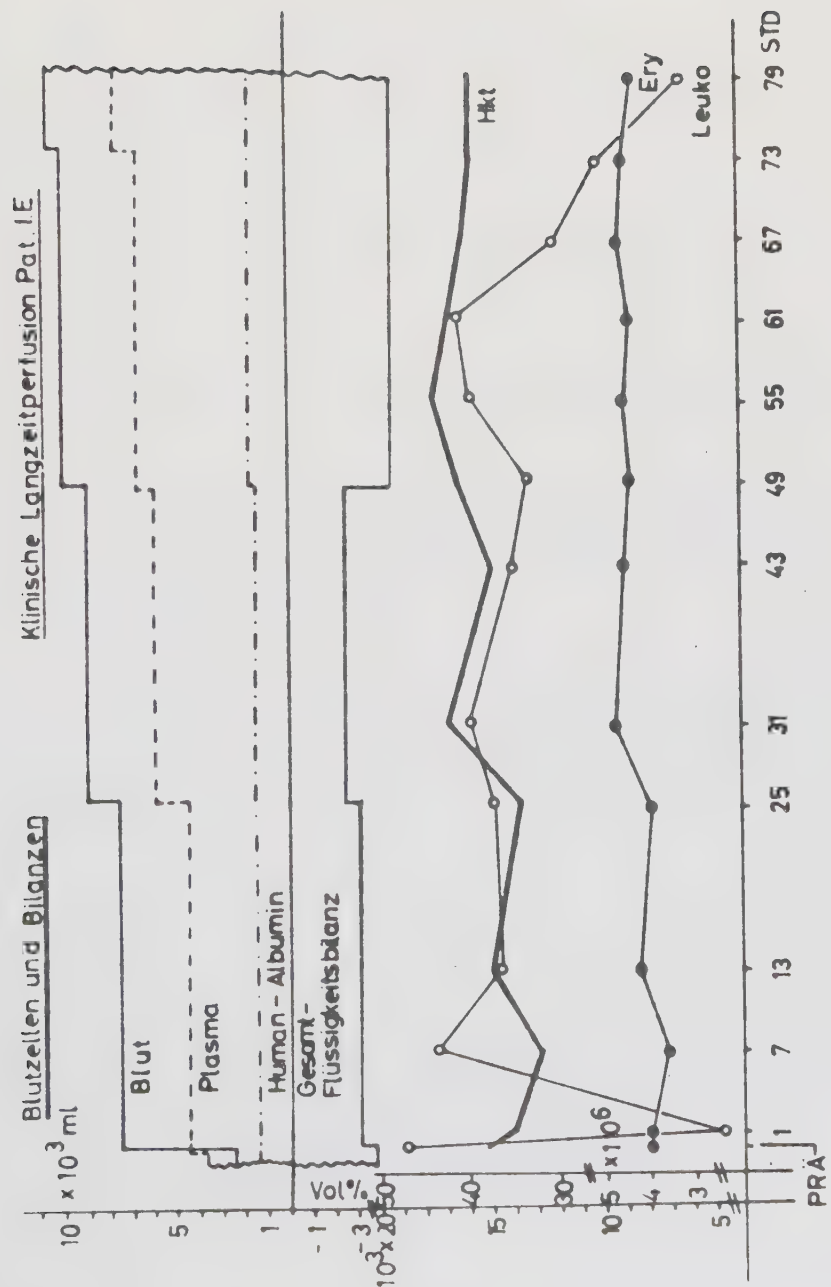
Klinische Langzeitperfusion,

Pat. E. I. (1977) :

Verlaufsdarstellung von Enzym-

aktivitäten (LDH, HBDH, SGOT, SGPT, GT, LAP)





Im weiteren Verlauf der ECMO-Behandlung kam es aus klinisch unklaren Gründen zur Ausbildung eines zunehmenden Hirnoedems, das nach Feststellung des Hirntodes der Pat. (Neurolog. Status, EEG) nach 81 Std. zur Beendigung der Behandlung führte.

Bei der Obduktion (Pathologisches Institut, Universität Düsseldorf) ergaben sich folgende pathologische Befunde:

- 1) Schwere, alle Lappen der Lunge füllende eitrige, abszondierende Pneumonie mit fibrinöser Begleitpleuritis,
- 2) umschriebene, leichte Tracheitis (Beatmungstubus),
- 3) schwere, diffuse Verfettung der Leber,
- 4) zwei erbsgroße anämische Milzinfarkte,
- 5) Ikterus der Skleren, Haut und aller inneren Organe,
- 6) schwere hämorrhagische, teilweise ulcerierende Gastritis,
- 7) ausgedehnte Einblutungen in den subendokardialen und muskulären Anteilen beider Herzkammern,
- 8) schweres, toxisches Hirnoedem mit ausgedehnten beginnenden Erweichungen im fronto-parieto-occipitären Bereich als Zeichen akut aufgetretenen schweren Hirndrucks.

Die wie unter E.3.5. angegebene Methodik zur Untersuchung des extrakorporalen Kreislaufsystems wurde nach Perfusionsende entsprechend angewandt. Gegenüber den in F.2. und F. 6. erhobenen Befunden ergaben sich keine Unterschiede.

Im Zusammenhang mit der Fragestellung der Arbeit, die bei rein klinischer Indikation zur hier durchgeführten Langzeitperfusion nur in der Verwendung eines FFSR-beschichteten extrakorporalen Kreislaufsystems und MO, sowie einer kontrollierten Heparindosierung Berücksichtigung fand, kann festgestellt werden, daß der Pat. hieraus keine Nachteile in der Behandlung entstanden.

G. Diskussion

Die praktischen Erfahrungen, die in den 70iger Jahren aus klinisch durchgeführten Langzeitperfusionen gewonnen wurden, führten bei uns im Gegensatz zu anderen Arbeitsgruppen zur Konzeption einer kompakten, mobilen Perfusionseinheit mit Kreislaufteilen und Membranoxygenatoren zur Einmalverwendung. In diesem System wurden notwendige, den Perfusionsablauf überwachende Kontrollfunktionen vereinfacht und auf ein Minimum reduziert, die Oberfläche des extrakorporalen Systems durch Verzicht entbehrlicher Kreislaufteile oder ihren Ersatz durch außerhalb des Systems arbeitende Teile verringert, sowie durch eine Einpumpenanordnung versucht, das mechanische Bluttrauma gering zu halten.

Diese Voraussetzungen ließen uns eine Umrüstung des Systems auf Kreislaufteile aus Materialien mit geringer thrombogener Aktivität zu Langzeitperfusionen unter reduzierter Heparinisierung als geeignet erscheinen.

Während Langzeitperfusionen zur Kreislaufunterstützung ohne Membranoxygenator unter Verzicht jeglicher gerinnungshemmender Therapie (14, 131) oder unter lokaler Heparinisierung des extrakorporalen Kreislaufsystems (129) für mehrere Tage durchgeführt werden konnten, stieß die zusätzliche Oxygenierung des Blutes durch Anwendung geeigneter Membranoxygenatoren auf Schwierigkeiten und kam bis heute über das tierexperimentelle Stadium nicht heraus.

In den ersten Versuchsreihen wurden routinemäßig für extrakorporale Kreislaufteile verwendete und kommerziell erhältliche Materialien (Schläuche und Kanülen aus Polyvinylchlorid, Konnektoren aus Polykarbonat und Landé-Edwards MO (1 m²) mit SSR-Membran nach der Technik von BATTELLE mit TDMAC- oder MTCAC-Heparin blutkontaktseitig behandelt und mit derartiger Systeme ohne Antikoagulation Langzeitperfusionen zwischen 6 und 24 Std. in veno-venöser partieller Bypasstechnik an 20 - 30 kg schweren Hunden durchgeführt (100). Während die Methode des " Heparin Bounding " tierexperimentell in der Anwendung

für AV-Shunts (kleine Oberfläche) gute Resultate zeigte (73,74), starben die langzeitperfundierte Versuchstiere an mit der Perfusiondauer zunehmenden Intoxikationserscheinungen (100).

Parallel hierzu kam es zu einer zunehmenden Verlängerung der PTT als Ausdruck einer Lösung des an die Oberflächen gebundenen Heparins. Die dadurch eingeleitete "Systemheparinisierung" war jedoch nicht ausreichend, um an den ihrer antithrombogenen Beschichtung beraubten Kontaktflächen eine Gerinnung des zirkulierenden Blutes zu verhindern. Vor allem in den Oxygenatoren (Landé-Edwards) kam es zu massiver Thrombenbildung.

Auf die gleichzeitig freiwerdenden Ammoniumbasen (TDMAC und MTCAC) waren die tödlichen Intoxikationserscheinungen der Versuchstiere zurückzuführen.

Daneben traten als Ausdruck extrakorporal und intravasal (?) ablaufender Gerinnung eine Defibrinierung und Thrombocytopenie auf. Die Aktivitäten von LDH und SGOT als Folge der zunehmenden Schädigung der Leber und Erythrocyten durch die Intoxikation mit Ammoniumchlorid stiegen rapide an.

Verbesserungen in diesen Parametern und eine 100%ige Überlebensrate der Versuchstiere konnte in einer zweiten Versuchsserie durch Heparinbeschichtung in der Technik nach LAGERGREEN (73), bei der die Heparinbindung an den Oberflächen durch Glutaraldehyd erfolgt, erzielt werden.

In den tierexperimentellen Untersuchungen an Schafen, die KOLOBOW (68) durchführte, wurde eine arterio-venöse, partielle Bypasstechnik ohne extrakorporale Blutpumpe eingesetzt. Die Versuche waren unterteilt in mindestens 6 Stunden dauernde Perfusionen mit einem Standard-System (Schläuche aus Silikonkautschuk, Konnektoren und Kanülen aus Polyurethan, Kolobow-MO ($0,8 \text{ m}^2$) mit SSR-Membran) und einem FFSR-System, bei dem die Kreislauftteile und der MO aus gleichen Materialien blutkontaktseitig mit FFSR beschichtet waren. Alle Tiere aus beiden Versuchsgruppen überlebten die Perfusionen. Intoxikationserscheinungen wie bei den von REA (100) durchgeführten Versuchen mit Heparinbeschichtung fanden sich nicht. Der EKBF war mit 575 ml/min bei den 13-25 kg schweren Versuchstieren gering. Während der Widerstand über dem MO bei dem SSR-System in einigen Fällen initial stark anstieg, wurden derartige Anstiege bei den FFSR-Systemen nicht beobachtet.

Ungeachtet des Widerstandsverhaltens wurden sowohl im SSR- als auch im FFSR-MO mit der Perfusionszeit zunehmende Thrombenablagerungen auf der Membranoberfläche gesehen.

Bei den SSR-MO war dabei der CO_2 -Austausch mit 16,7 und 10,0 ml/min/m² in zwei Fällen stark reduziert. Eine mit Perfusionsbeginn einsetzende Abnahme der Thrombocyten war im SSR-System stärker ausgeprägt als im FFSR beschichteten extrakorporalen Kreislauf.

Vor diesem Hintergrund wurde unsere Versuchsanordnung zur heparin-reduzierten Langzeitperfusion konzipiert. Unter dem Gesichtspunkt klinischer ECMO-Behandlung war die von KOLOBOW (68) angewandte Versuchsanordnung durch eine extrakorporale Blutpumpe zur Durchführung veno-arterieller Perfusionen zu erweitern. Während Membranoxygenatoren vom Typ Landé-Edwards, Travenol-Teflo und GE-Dualung wegen eines notwendigen Rezirkulationskreislaufes zwei Blutpumpen benötigen und die Abstimmung des Rezirkulationsflusses mit dem EKBF einer ständigen Überwachung bedarf, kann der Sci-Med-Kolobow-MO in einer Einpumpenanordnung betrieben werden. Darüberhinaus erschien uns nach den rasterelektronenmikroskopischen Voruntersuchungen die Oberflächenstruktur der Silikonkautschukmembran im Vergleich zu den anderen am ehesten für die Versuchsdurchführung geeignet. Eine Beschichtung des extrakorporalen Kreislaufsystems und MO mit ECPFB war wegen der mit dieser Beschichtung geringeren Gasaustauschleistung des MO bei sonst vergleichbarem Verhalten der übrigen Kontrollparameter (15) keine Alternative zur SSR-Beschichtung.

Die in unserer Versuchsdurchführung erhobenen Befunde zum Verhalten der gerinnungsphysiologischen Parameter zeigen, daß nach anfänglicher Gerinnungshemmung durch die initiale Heparindosis zur Kanülierung die Gerinnungsfähigkeit des Blutes wieder voll einsetzt und die während der Versuchsdauer mit 0,15 mg/kg/Std kontinuierlich verabreichte, geringe Heparindosis zu keiner Beeinflussung der PTT, PT und TPZ führte. Die beobachtete, geringfügige Verkürzung der Gerinnungsparameter PTT und PT kann eine Abweichung sein, die methodisch bedingt aus dem Vergleich von Normwerten im menschlichen Blut und dem Blut des Hausschweines resultiert.

Unter Berücksichtigung des Umstandes, daß bei unseren tierexperimentellen Untersuchungen weder Blut noch Blutfraktionen transfundiert wurden und während der Versuchsdauer gemessen am Verhalten des Hämatokrit und des Gesamt-Eiweißes keine nennenswerte Hämodilution auftrat, erscheinen die gerinnungsphysiologischen Befunde hinsichtlich der Aussage, daß kein kompensierbarer, wesentlicher Verbrauch von Gerinnungsfaktoren stattgefunden hat, zuverlässig. Derartige Untersuchungsbefunde fehlten in den Experimenten von KOLOBOW (68) und BLOOM (15).

Die in den Untersuchungen von REA (100) kontrollierte PTT war durch die Freisetzung von Heparin aus der Oberflächenbindung hinsichtlich der Frage nach einem Verbrauch von Gerinnungsfaktoren nicht verwertbar. Aus der von uns klinisch durchgeführten Langzeitperfusion waren hierfür ebenfalls keine Aufschlüsse zu erzielen, weil durch die höheren Heparindosen, sowie die Volumensubstitution mit Frischblut und -plasma die Verlaufsbeobachtung gestört war.

Die regelmäßig von uns beobachtete, mit Einsetzen der Perfusion beginnende und mit der Perfusionsdauer meist kontinuierlich zunehmende Thrombocytopenie entspricht den Befunden, die auch von anderer Seite (15,68,100) mitgeteilt wurden und die unter Vollheparinisierung in in-vitro und in-vivo Untersuchungen bei Einsatz extrakorporaler Kreislaufsysteme gefunden wurden (12,14).

Über die Mechanismen, die zu Blutzell-Schädigungen im extrakorporalen Kreislaufsystem führen können, sind Untersuchungen gemacht und Vorstellungen entwickelt worden (21,125).

In der Arbeit von BLOOM (15) und KOLOBOW (68) zeigte sich eine Reduktion der Thrombocytenzahl in allen Versuchsanordnungen, wobei die Thrombocytopenien bei Verwendung von beschichteten Kreislaufsystemen (FFSR, ECPF8) geringer ausfielen als in Versuchen mit Standard-Systemen.

Die Frage nach der Thrombocytenfunktion u.a. ausgedrückt in der Halbwertszeit ihrer Überlebensrate erscheint uns bei Auftreten einer exzessiven Thrombocytopenie während Langzeitperfusionsen von untergeordneter Bedeutung. Die hierzu in den Untersuchungen von BLOOM (15) erarbeiteten Ergebnisse zeigten Überlebensraten der Thrombocyten von 28,5 Std (FFSR), 24,8 Std (ECPF8) und 12,1 Std (SSR) bei Anwendung dieser unterschiedlichen Kreislaufsysteme bei Schafen.

Bemerkenswert erscheinen diese Befunde insofern, als unter Heparinreduzierung die Mechanismen, die eine Thrombocytenschädigung herbeiführen, nicht verstärkt sind und beschichtete Systeme weniger schädigend wirken. Die in unseren Versuchen zu verzeichnende starke Thrombocytopenie ist danach weniger Ausdruck einer Zellschädigung als vielmehr der beobachteten ausgeprägten, im extrakorporalen System ablaufenden Thrombenbildungen. Je nach Massivität dieser Thrombenbildungen sind Thrombocytopenien unterschiedlichen Ausmaßes zu beobachten, die bei extremer Ausbildung auch mit einer Hypofibrinogenämie und dem Auftreten von Fibrinabbauprodukten einhergehen (100). Da nach den rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen sich auch unter Vollheparinisierung zum Teil beträchtliche Fibrin- und Thrombenablagerungen auf den Oberflächen extrakorporaler Kreislaufsysteme finden (47,49,77,108), können die hierbei beobachteten Verminderungen zirkulierender Thrombocyten auf diesen Umstand bezogen werden. Wegen bislang fehlender, systematischer Untersuchungen von Kreislaufsystemen und Oxygenatoren, die unter Vollheparinisierung eingesetzt werden, wurde an die Möglichkeit der Ablagerung von Thrombocytenaggregationen im extrakorporalen Kreislauf weniger gedacht, obwohl die Bildung von Zellaggregationen bei kontinuierlicher Zirkulation und Oxygenation in einem extrakorporalen Kreislaufsystem durch zahlreiche Untersuchungen dokumentiert ist (2, 3) und Versuche ihrer Elimination durch extrakorporale Blutfilter (4, 127) und medikamentöse Beeinflussung mit Acetylsalizylsäure, Prostaglandin E₁, Adenosin u.a. (1, 16,102,104) unternommen wurden. Beide Verfahren, das mechanische (Filtration) und pharmakologische (Aggregationshemmung), brachten bis heute noch keine brauchbare Lösung des Problems der extrakorporalen Thrombenbildung und Prävention des perfundierten Organismus vor möglichen Embolien (111). Vor allem erscheinen extrakorporale Blutfilter wegen ihrer bluttraumatisierenden Eigenschaften (45, 46) und des Umstandes, daß sie selbst Ausgangspunkt von Microembolien sein können (52), bei Langzeitperfusionen als ungeeignet.

Die Möglichkeiten, dem Problem der extrakorporalen Thrombenbildung durch Verwendung sog. Biomaterialien zu entgehen, stehen noch in den Anfängen. Aber gerade hier eröffnen sich Schwierigkeiten, die in der Komplexität des Problems begründet liegen.

Nach RICHARDSON (103) ergeben sich theoretisch mehrere, sich gegenseitig beeinflussende Systeme im Bereich der Interaktion von Blut und extrakorporalen Kreislaufsystemen (Abb. 44).

Versteht man unter " biokompatiblen Materialien " synthetische Stoffe, die mit dem Organismus so verträglich sind, daß ihr Kontakt mit dem Blut Reaktionen hervorruft, die einem Kontakt des Blutes mit biologischem Gefäßmaterial entsprechen würde, so wird ersichtlich, daß Materialtestungen in Modellversuchen, die nur Partialparameter der Interaktionsmöglichkeiten erfassen, wenig aussagekräftig sind. Deswegen erscheint es weiterhin wichtig, komplette extrakorporale Kreislaufsysteme hinsichtlich ihrer Biokompatibilität zu überprüfen. Den spezialisierten experimentellen Modellversuchen kommt hierbei lediglich der Stellenwert eines "Screening"-Verfahrens zu, deren Aussage besonders bei Fragestellungen zu Langzeitperfusionen nicht gering genug eingeschätzt werden sollte, solange die biochemischen und physikalischen Aspekte der Thrombenbildung in extrakorporalen Kreislaufsystemen nicht systematisch geklärt und in ein Modell übersetzt worden sind. Die Beobachtung von mehr oder weniger ausgeprägten Eiweißablagerungen auf den Kontaktflächen extrakorporaler Kreislaufsysteme (47,49,77), wie wir sie regelmäßig bei unseren Voruntersuchungen mit der GE-Dualung unter kontinuierlicher Vollheparinisierung fanden (44), läßt die Frage völlig offen, inwieweit nach einer Periode der Eiweißbeschichtung die Materialeigenschaften der Fremdoberflächen überhaupt noch wirksam sind. Basierend auf dieser Überlegung erscheinen RICHARDSON (103) Materialien brauchbar, die biochemisch inert eine initiale möglichst gleichmäßige Eiweißablagerung erlauben und damit den unmittelbaren Blut-Fremdoberflächenkontakt verhindern. Die von anderen Untersuchern und uns getroffene Feststellung, daß auch unter Vollheparinisierung ausgeprägte Thrombosierungen in extrakorporalen Kreislaufsystemen stattfinden können (103, 125), läßt die physikalischen Gegebenheiten bei der Thrombusentstehung in den Vordergrund treten. Hierzu sind Untersuchungen gemacht worden, die unter Zuhilfenahme einer materialabhängigen "Sticking efficiency", der Frage nach der zufälligen (?) Verteilung von Gerinnselbildung an Fremdoberflächen nachging (103, 125).

Neben den an Fremdoberflächen auftretenden Scherkräften, die u.a. auch für die Bluttraumatisierung verantwortlich sind, spielen danach die Flußbedingungen des Blutes für die regionale Thrombenbildung eine wesentliche Rolle. In unseren Versuchen war letzteres augenscheinlich durch das Auftreten massiver Gerinnselbildungen am Aus- und Einlaß des MO, sowie im Mini-Reservoir (M1) und an Konnektoren. Das für die Dynamik des Blutflusses her ungünstige Design des Kolobow-MO bewirkt an seinem Einlaß durch die abrupte Querschnittsvergrößerung eine Verlangsamung des Blutflusses, die sich bei nicht kontrolliertem Abstand zwischen den Membranwickelungen entlang der Spule fortsetzt und eine Thrombosierung begünstigt. Am Auslaß mit abrupter Querschnittsverminderung dürften die dort beobachteten Thrombenbildungen Ausdruck größerer Blutturbulenzen sein. Turbulenzen vor und hinter Konnektoren sind hier analog als Ursache für die beobachteten Gerinnselbildungen anzusehen. Einfache Veränderungen in der Formgebung des Mini-Reservoirs (M 2) und eine damit erzielte Änderung der regionalen Flußbedingungen bewirkten hier bei gleichbleibender Versuchsdurchführung und unverändert verwendetem Material keine Bildung von Thromben.

An diesem Beispiel zeigt sich, wie aus " thrombogenem " FFSR, "athrombogenes" Silikongummi wird.

Die von uns systematisch und vergleichend durchgeführten raster-elektronenmikroskopischen Untersuchungen der Fremdoberflächen zeigen, daß Stase und Turbulenz des Blutes auch im mikroskopischen Bereich eine die Thrombenbildung begünstigende Rolle zukommen. Die zur Verbesserung der Gasaustauscheigenschaften erzeugten Turbulenzen durch Strukturierung der Membranoberfläche sind hinsichtlich der Problemstellung einer Langzeitperfusion unter Heparinreduzierung als ungünstig zu betrachten. Trotz der beobachteten Thrombosierung im extrakorporalen Kreislauf konnten sowohl bei den tierexperimentellen Untersuchungen, als auch bei der klinischen Langzeitperfusion in keinem der perfundierten und histologisch untersuchten Organe nennenswerte Zeichen abgelaufener Thrombembolien gefunden werden. Dieser Befund stimmt mit dem Ergebnis der Untersuchungen von KOLOBOW (68) überein.

Die sich bei Langzeitperfusionen ergebenden technischen und klinischen Schwierigkeiten, die einleitend erwähnt wurden, müssen auf Grund der wenigen und methodisch sehr uneinheitlich durchgeführten tierexperimentellen Untersuchungen und der Bewertung der daraus gewonnenen Ergebnisse und Erfahrungen weiterhin als ungelöst angesehen werden.

Während zahlreiche Publikationen über sogenannte Biomaterialien und der Versuch, ihre Biokompatibilität und Antithrombogenität in unterschiedlichsten Labortests zu belegen (83,128,134), eine Basis zu weiterführenden Untersuchungen schafften, fehlen letztere bis heute in ausreichender Form. Neben den Experimenten von KOLOBOW (68) stellen die von uns durchgeführten tierexperimentellen Untersuchungen die einzigen Berichte dar, die sich der Frage der medizinisch-praktischen Anwendbarkeit FFSR-beschichteter extrakorporaler Kreislaufsysteme zur Langzeitperfusion unter Heparinreduzierung angenommen haben (51). Bei der von uns durchgeführten klinischen Langzeitperfusion handelte es sich um den ersten Behandlungsversuch, der unter kontrollierter, reduzierter Heparindosierung mit einem FFSR-beschichteten System vorgenommen wurde. Ein Vergleich des 81-stündigen Behandlungsablaufes ist deshalb nur zu Ergebnissen zu ziehen, die aus klinischen Langzeitperfusionen unter Vollheparinisierung gewonnen wurden. Zur Kontrolle der reduzierten Heparindosierung scheint uns die aktivierte Gerinnungszeit (AGZ) ein brauchbarer Parameter zu sein. Die mit geringem technischem Aufwand (Hämochron) und nur mit geringer zeitlicher Verzögerung (2 - 3 min) in Patientennähe zu gewinnende Information erwies sich bei geringer Fehlerbreite ($\pm$ 10%) als effektive Kontrolle zur Heparindosierung. Die Methode hat zur Kontrolle des Heparinspiegels während offener Herzoperationen Eingang in klinische Routine gefunden (110). Die Überwachung des Gerinnungssystems über die technische und zeitlich aufwendigeren Bestimmungen der PTT, PT und TPZ zeigten in Verbindung mit den vorgenommenen Fibrinogenbestimmungen während der klinischen Langzeitperfusion, daß eine Heparinhemmwirkung im Bereich der unteren Normgrenze (AGZ 300 sec, PTT und PT 50 - 100 sec) vorlag und keine Hypo- oder Afibrinogenämie auftrat. Unter diesen Bedingungen konnte der externe Blutverlust (Kanülierungsstellen, Drainagen) im Gegensatz zu unseren Erfahrungen aus vorausgegangenen Langzeitperfusionen unter Vollheparinisierung mit 200 - 300 ml/24 Std gering gehalten werden.

Die in den tierexperimentellen Untersuchungen eingehaltenen "Gerinnungswerte" (AGZ 120 sec., PTT und PT 20-40 sec), die keine Heparinhemmwirkung auf das Gerinnungssystem erkennen ließen, interpretieren wir in Verbindung mit der minimalen, verabreichten Heparindosis (0,15 mg/kg/Std) so, daß diese Dosis gerade ausreichend war, um eine generelle Gerinnungsaktivierung durch das extrakorporale Kreislaufsystem mit nachfolgender Verbrauchs-koagulopathie zu verhindern.

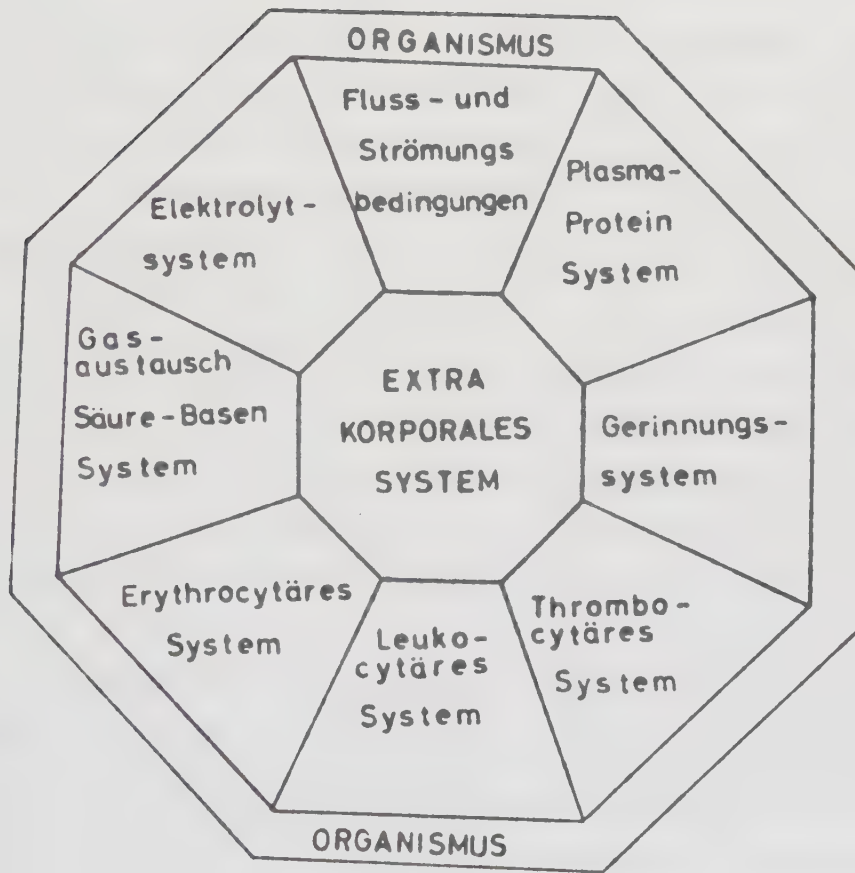
Der Anstieg des freien Hämoglobins und der LDH-Aktivität als Ausdruck mechanischer Erythrocytenschädigung war sowohl bei der klinischen Langzeitperfusion als auch bei den Tierexperimenten durch die Bedingung reduzierter Heparindosierung nicht beeinflusst. Ein Ansteigen des freien Hämoglobins auf 100 mg % und der LDH-Aktivität um 600 - 800 mU/ml nach 5stündiger extrakorporaler Zirkulation unter Vollheparinisierung wurden mitgeteilt (72 a). Nach wesentlich längeren Perfusionszeiten (12 Std, 81 Std) wurden diese Werte unter reduzierter Heparinisierung nicht überschritten.

Das Verhalten der übrigen Enzymaktivitäten während der Perfusion läßt in Bezug auf ihre Organspezifität (Herz: CK-MB, HBDH, Leber: SGGOT, SGPT) keine perfusionsbedingten Schädigungen der genannten Organe erkennen.

Die auf Grund von Verteilungsstörungen des extrakorporal oxygenierten Blutes im perfundierten Organismus beobachteten regionalen Organhypoxien - bei venoarteriellem Bypass und peripherer Kanülierungstechnik vor allem sich myokardial manifestierend (32) - waren bei der klinischen Langzeitperfusion an Hand des Verhaltens der Aktivitäten von CK-MB und HBDH nicht eindeutig abzulesen.

Zwar stieg die Aktivität der HBDH relativ höher als die LDH-Aktivität an, doch blieb ein eindeutiger, auf einen Myokardinfarkt hinweisender CK-MB-Anstieg aus. Maßgeblich hierfür war die zentrale Lage (Aortenwurzel) der arteriellen Perfusionskanüle, die bei Anwendung der venoarteriellen Bypasstechnik zur Vermeidung regionaler Hypoxien unbedingt zu fordern ist (81). Im Zusammenhang mit der Durchführung der klinischen Langzeitperfusion unter kontrollierter reduzierter Heparinisierung leiten wir aus der Tatsache, daß sich keine Zeichen für einen Myokardinfarkt fanden - wie auch die histologischen Befunde aus den tierexperimentellen Untersuchungen zeigten - ab, daß die zentrale Kanülenlage kein erhöhtes Risiko für eine Koronarembolie darstellt.

Reaktionssysteme zwischen extrakorporalen
Kreislauf und perfundiertem Organismus.
(modifiziertes Interaktionsschema n.
Richardson)



Der bei den hämatologischen Untersuchungen auffälligste Befund sowohl bei der klinischen als auch bei den tierexperimentellen Langzeitperfusionen war die mit der Perfusion einsetzende Thrombozytopenie. Da sie bei Anwendung extrakorporaler Kreislaufsysteme unabhängig von Aufbau, verwendeten Materialien und Heparindosierung in unterschiedlichem, aber doch deutlichem Ausmaß beobachtet wird (12,14,66,69), sehen wir unabhängig von der Heparindosierung durch die Verwendung antithrombogener Materialien im extrakorporalen Kreislauf keinen wirkungsvollen Effekt.

Unter RBF-Bedingungen (Hkt = 40%, Temp. = 37° C, Ven. O₂-Sat. = 65%, pCO₂ = 40 mmHg) wird der O₂-Transfer für den Sci-Med-Kolobow-MO mit 55 ml/min/m² oder einem RBF von 1 l/min/m² angegeben. Diese unter Vollheparinisierung gültigen Werte konnten von uns bei der Überprüfung verschiedener MO bestätigt werden (47,49). Die Ergebnisse aus den hier vorliegenden tierexperimentellen Untersuchungen und der klinischen Langzeitperfusion zeigen, daß die Leistungsfähigkeit bezüglich des O₂-Austausches beim Sci-Med-Kolobow-MO unter Heparinreduzierung generell nicht eingeschränkt sein muß. Entgegen einer früheren Äußerung (44,49), in der wir nach tierexperimentellen Langzeitperfusionen unter Vollheparinisierung auf Grund der raster-elektronenmikroskopisch beobachteten Ablagerungen auf den Membranoberflächen einen Leistungsabfall des O₂-Transfers über die Zunahme der Diffusionsstrecke zwischen Blut- und Gaskompartiment diskutierten, erscheint uns heute diese Erklärung von geringerer Bedeutung. Nachdem wir unter reduzierter Heparindosierung immer ausgeprägte, makroskopisch sichtbare, flächige Thromenauflagerungen sahen und der Sauerstoffaustausch im Mittel nach 12-stündiger Perfusion (Tierversuche) nicht eingeschränkt war, führen wir die bei Einzelversuchen (u.a. klinische Langzeitperfusion) beobachteten Funktionseinschränkungen auf "Membrantelektasen" (58) zurück. Durch die Thrombosierung im Bereich der Abschlußplatten und zwischen den Membranwicklungen kann es zu Störungen der Blutzirkulation im Oxygenator kommen, wodurch Membranareale vom Gasaustausch ausgeschaltet werden und die Leistungsfähigkeit des MO sich verringert. Damit wird die Leistungsfähigkeit des MO entsprechend der Zufälligkeit der Atelektasenbildung zu einem perfusionszeitunabhängigen, nicht kalkulierbaren Parameter.

Wie das Verhalten des Druckgradienten über den Oxygenatoren zeigt, kam es zwar im Mittel zu einem Anstieg mit der Perfusionsdauer, doch ergab die Betrachtung der Einzelversuche sehr unterschiedliches Verhalten.

Nach der Erhebung der Befunde bei der Inspektion des extrakorporalen Kreislaufsystems ist das unterschiedliche Verhalten durch Ausmaß und Formation der Blutkoagel im MO zu erklären. Die so verursachte Obstruktion ist durch Strömungsbeeinflussungen ungerichtet veränderlich (Rekanalisation von Thromben, Abschwemmen von Thromben etc.) und beeinflusst damit Auftreten und Ausmaß von Membrantelektasen und die Leistungsfähigkeit des Oxygenators. Wichtig erscheint dabei die Beobachtung, daß ein Anstieg des Druckgradienten und damit eine Thrombenbildung im MO auch zu einem Zeitpunkt auftraten, als noch eine sichere Heparinwirkung im zirkulierenden Blut vorlag (AGZ über 300 sec.).

Die Quantifizierung des CO_2 -Transfer wurde bis heute noch nicht befriedigend standardisiert und stößt auf methodische Schwierigkeiten. Da im physiologischen Bereich der CO_2 -Druckgradient über die Membran weitaus niedriger ist als der für O_2 , liegt eine hohe Fehlerbreite in der Druckdifferenzmessung. Daneben besteht eine hochgradige Abhängigkeit der CO_2 -Abgabe des Blutes von seinem momentanen Aziditäts- und Oxygenierungszustand (11).

Nach den Ergebnissen unserer tierexperimentellen Untersuchungen kann lediglich gesagt werden, daß der venöse CO_2 -Partialdruck mit der Perfusionsdauer eine Tendenz zur Zunahme bei Abnahme der venoarteriellen CO_2 -Partialdruckdifferenz über den Oxygenator zeigt. Derartige CO_2 -Akkumulationen bei ECMO sind oft beschrieben worden (11) und ließen sich u.a. durch eine Entstehung von Membrantelektasen erklären. Die zur extrakorporalen CO_2 -Elimination bei Hyperkapnie von KOLDOBW (71) eingesetzten Oxygenatoren weisen deshalb eine weitaus größere Membranoberfläche auf.

Die einerseits für den Gasaustausch sich notwendig erweisende Strukturierung der Membranoberflächen zur Vermeidung des "Boundary-layer Phänomens" (11) erweist sich andererseits nach den Befunden der rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen (47,49,77,108) als "thrombogen".

Da die Vorgänge der Thrombenbildung in extrakorporalen Kreislaufsystemen noch weit vor einem annähernd befriedigenden Verständnis stehen, das für die Materialauswahl und die Gestaltung eines extrakorporalen Kreislaufes und MO gültige Richtlinien vorgeben kann, wird es deshalb zukünftig weiterhin notwendig sein, in Großtierversuchen Kreislaufsysteme entsprechend ihrer angestrebten praktischen Bestimmung als geschlossene Funktionseinheit zu überprüfen. Diese Überprüfung sollte einer noch zu erstellenden, standardisierten Versuchsanordnung genügen, die alle im Interaktions-Schema zusammengefaßten Parameter erfaßt.

Aus den Erfahrungen der tierexperimentellen Untersuchungen ist abzuleiten, daß mit den heute zur Verfügung stehenden biokompatiblen Materialien eine Reihe brauchbarer Werkstoffe zur Verfügung stehen, deren erfolgreicher Einsatz im praktischen Bereich von besseren Lösungen der technischen Verarbeitung, vor allem unter Berücksichtigung von Oberflächenstruktur und regionalen Flußbedingungen abhängt. Das FFSR beschichtete Kreislaufsystem und der Sci-Med-Kolobow-MO sind in der hier vorgestellten Form für eine ECMO-Behandlung unter reduzierten Heparinbedingungen generell als nicht geeignet anzusehen. Ihr Einsatz kann sinnvoll sein, wenn unter Vollheparinisierung auftretende Blutungskomplikationen keine andere Wahl als eine Heparinreduzierung zulassen.

H. Zusammenfassung

Bei Hausschweinen ($n = 10$) wurde ein normothermer, veno-arterieller, partieller Bypass (EKBF 1l/min) mit einem FFSR-beschichteten extrakorporalen Kreislaufsystem und Sci-Med Kolobow-MO ($0,8 \text{ m}^2$) unter reduzierter Heparindosierung ($0,15 \text{ mg/kg/Std}$) für 12 Stunden durchgeführt.

In einer klinischen Langzeitperfusion (81 Std) bei einem Pat. mit ARI wurde ein gleiches extrakorporales Kreislaufsystem mit MO ($3,5 \text{ m}^2$) unter kontrollierter Heparindosierung eingesetzt.

Anhand der Untersuchungsergebnisse ist die Frage, ob mit der Methode der FFSR-Beschichtung ein heparinunabhängiges Langzeitperfusionssystem mit Membranoxygenierung erstellt werden kann, das Eingang in die klinische ECMO-Behandlung finden könnte, zu verneinen, da die FFSR-Beschichtung alleine die Antithrombogenität des extrakorporalen Kreislaufes nicht derart beeinflussen konnte, daß Thrombosierungen bei wirksamer Reduzierung der Heparindosis ausgeschlossen waren. Die auf Grund strömungstechnischer Mängel vor allem im MO beobachteten Thrombenbildungen sind als potentiellies Embolierisiko anzusehen, obwohl bei den histologischen Untersuchungen (Tierexperimente) sich in keinem Fall ein Anhalt für abgelaufene Embolien bot. Das trotzdem bestehende potentielle Risiko verbietet die Empfehlung des vorgestellten Systems zur generellen klinischen Anwendung.

Die Detailfragen sind dahingehend zu beantworten, daß bei reduzierter Heparindosierung unter Verwendung einer FFSR-Beschichtung

- 1) das Gerinnungssystem weitgehend unbeeinflußt bleibt und die Kontrolle der Blutgerinnung über die AGZ ausreichend sicher als "Schnellinformation" durchgeführt werden kann,
- 2) die Bluttraumatisierung kein von vergleichbaren Langzeitperfusionen unter Vollheparinisierung abweichendes Problem darstellt,
- 3) die Membranoxygenatorfunktion trotz partieller Oberflächen-thrombosierung solange ausreichend bleibt, wie Okklusionen größerer Membranabschnitte nicht auftreten,

- 4) die Beschichtung von Kreislaufteilen mit mechanischer Belastung (Pumpenschlauch) wegen Ablösungsgefahr unterlassen werden sollte
- 5) eine kalkulierbare Thrombemboliegefahr für den perfundierten Organismus nicht besteht.

Aus den erzielten Resultaten und der Erfahrung der unter kontrollierter Heparindosierung durchgeführten klinischen Langzeitperfusion entstand der Eindruck, daß eine FFSR-Beschichtung einerseits für den Patienten kein zusätzliches Risiko birgt, andererseits die Möglichkeit geringerer Heparindosierung das Blutungsrisiko vermindern kann.

I. LITERATURVERZEICHNIS

1. Addonizio Jr., V.P., E.J. Macarak, S. Niewiarowski, R.W. Colmann, L. H. Edmunds, Jr.

Preservation of platelets during extracorporeal circulation with prostaglandin E 1

ASAIO 23 (1977) 639

2. Allardyce, D.B., S.H. Yoshida, P.G. Ashmore

The importance of microembolism in the pathogenesis of organ dysfunction caused by prolonged use of the pump oxygenator.

J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 52 (1966) 706

3. Ashmore, P.G., V. Sviteck, P. Ambrose

The incidence and effects of particulate aggregation and microembolism in pump-oxygenator systems

J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 55 (1968) 691

4. Ashmore, P.G., R.L. Swank, R. Gallery, P. Ambrose, K.H. Pritchard

Effect of Dacron wool filtration on the microembolic phenomenon in extracorporeal circulation

J. Thorac. Cardiovasc. Surg 63 (1972) 240

5. Bartlett, R.H., A.B. Gazzinga, S.W. Fong, N.E. Bruns

Prolonged extracorporeal cardiopulmonary support in man

J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 68 (1974) 918

6. Bartlett, R.H., P.A. Drinker, J.D. Hill, R.N. Hill, N. Wetmore

Indications for extracorporeal membrane oxygenation support: quantitating pulmonary insufficiency

in: Artificial lungs for acute respiratory failure
W.M. Zapol and J. Qvist (Edits.)

Academic Press New York - San Francisco - London 1976 S. 373

7. Bartlett, R.H., A.B. Gazzaniga, M.R. Jefferies, R.F. Huxtable,
N. J. Haiduc, S.W. Fong

Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) cardiopulmonary support in infancy

ASAIO 22 (1976) 80

8. Bartlett, R.H., A.B. Gazzaniga, R.F. Huxtable, H.C. Schippers,
M.J. O'Connor, M.R. Jefferies

Extracorporeal circulation (ECMO) in neonatal respiratory failure

J. Thorac. Cardiovasc. Surg 74 (1977) 826

9. Bartlett, R.H., A.B. Gazzaniga, S.W. Fong, M.R. Jefferies, H.V. Rochk
N. Haiduc

Extracorporeal membran oxygenator support for cardiopulmonary failure
Experience in 28 cases

J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 73 (1977) 375

10. Bernstein, E.F., U. Marzec, G.G. Johnston

Structural correlates of platelet functional damage by physical forces

ASAIO 23 (1977) 617

11. Birnbaum, D.

Die Langzeit-Extrakorporale - Membranoxygenierung

Wiss. Inf. Fresenius 3 (1975) 83

12. Birnbaum, D., E. Keilbach, S. Bucherl

Thrombocytenverlust bei Herzoperationen mit Membran- und
Gasdispersionsoxygenator

Thoraxchirurgie 25 (1977) 438

13. Blake, L.H.

Goals an progress of the National Heart and Lung Institute
colla borative extracorporeal membrane oxygenation study

in: Artificial lungs for acute respiratory failure
W.M. Zapol and J. Qvist (Edits.)

Academic Press, New-York - San Francisco - London 1976 S. 513

14. Bloom, S., W.M. Zapol, A. Carvalho
Clinical experience with extracorporeal membrane oxygenation
hematology.
in: Artificial lungs for acute respiratory failure
W.M. Zapol and J. Qvist (Edits.)
Academic Press New York 1976 S. 137
15. Bloom, S.R., M.T. Snider, R. Petersen, T.R. Wonders, W.M. Zapol
Platelet lifespan and gas exchange during perfusion with spiral
coil membrane lungs coated with ethylcellulose perfluorobutyrate
ASAIO 22 (1976) 119
16. Born, G.V.R.
Drugs interfering with platelet function
In: Atherosclerosis
Proceedings of the 2 nd International Symposium
Springer-Verlag New York 1970, S. 521
17. Bramson, M.L., J.J. Osborn, F.B. Main, M.F. O'Brien, J.S. Wright,
F. Gerbode
A new disposable membrane oxygenator with integral heat exchange
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 50 (1965) 391
18. Burchardi, H.
Zur Problematik der Lunge im Schock
Med. Welt 25 (1974) 598
19. Burtruille, Y. A., E.F. Leonard, R.S. Litwak
Platelet - platelet interactions and nonadhesive encounters on
biomaterials
ASAIO 21 (1975) 609

20. Clowes, G.H.A. Jr. A.L. Hopkins, W.E. Neville
An artificial lung dependent upon diffusion of oxygen and carbon dioxide through plastic membranes
J. Thorac. Surg. 32 (1956) 630
21. Colantuoni, G., J.D. Hellums, J.L. Moake, C.P. Alfrey, Jr.
The response of human platelets to shear stress at short exposure times
ASAIO L 3 (1977) 626
22. Courtney, J., T. Gilchrist, G. Park, R. Lindsay
Blood compatibility and acrylonitrile copolymer structure
Proc. ESAD 2 (1975) 156
23. Driscoll, T.F., J. M. Ketteringham, L. Wu
A high efficiency artificial lung based on vortex shedding and an ultrathin, nonporous membrane
ASAIO 23 (1977) 470
24. Dudley, B., J.L. Wilhams, K. Able, B. Muller
Synthesis and characterization of blood compatible surfaces.
Dynamic tube test applied to heparinized surfaxes
ASAIO 22 (1976) 538
25. Dutton, R.C., H. L. Edmunds
Formation of platelet aggregate emboli in a prototype hollow fiber oxygenator
J. Biomed Mater Res 8 (1974) 163
26. Eberhart, R.C., L. D. Prokop, J. Wissenger, M.A. Wilkow
Observation of albumin deposits on teflon surfaces
ASAIO 23 (1977) 134

27. Eisemann, B., D.Birnbaum, R. Leonard, F. Martinez
A new gas permeable membrane for blood oxygenator
Surg. Gynec. Obstet. 135 (1972) 732
28. Evans, D., R.T. Miyagishima, H. Tutassaura, F.M. Ameli, R.J. Baird
The effects of closed-chest venoarterial bypass with oxygenation on
cardiopulmonary hemodynamics.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 62 (1971) 76
29. Falke, K. H.D. Schulte, J.A. Herzer, A. Krian, M. Marschall, E. Vesper
12 Stunden extrakorporaler Gasaustausch mit der GE-Dualung bei
Schafen mit experimenteller pulmonaler Insuffizienz
J. Cardiovasc. Surg. 16 (1975) 82
30. Falke, K., J.A. Herzer, A. Krian, J. v. Pohl, H.D. Schulte
Extracorporeal membrane oxygenation in experimental pulmonary
insufficiency: effect of perfusion route on regional blood
gas tensions and oxygen delivery
in: Artificial lungs for acute respiratory failure
W.M. Zapol and J. Qvist (Edits.)
Academic Press New York - San Francisco - London 1976 S. 283
31. Falke, K., H.D. Schulte
Indikation und Ergebnisse der extrakorporalen Membranoxygenation
Prakt. Anästh. 12 (1977) 176
32. Fallat, R.J., J.D. Hill, M. Lamy, J. Ratliff, H.P. Dietrich,
R. Eberhart
Clinical hemodynamics and gas exchange by three extracorporeal
membrane oxygenation cannulation methods
in: Artificial lungs for acute respiratory failure
W.M. Zapol and J. Qvist (Edits.)
Academic Press New York - San Francisco - London 1976 S. 297
33. Feijen, F., W.L. Sederel, T. Beugeling, A. Bantjes
Synthetic polypeptides as biomaterials
Proc. ESAD 1 (1974) 37

34. Fluerstein, J.A., J. Brophy, J. L. Brash
Platelet transport and adhesion to reconstituted collagen and artificial surfaces.
ASAIO 21 (1975) 427
35. Forrester, J. S., W. Ganz, G. Diamond, T. McHugh, D. Chonette, H.J.C. Swan
Thermodilution cardiac output determination with a single flow directed catheter
Am Heart J 83 (1972) 306
36. Friedman, L.J. H. Liem, E.F. Grabowski, E.F. Leonard
Inconsequentiality of surface properties for initial platelet adhesion.
ASAIO 16 (1970) 63
37. Friedman, L.J. P.D. Richardson, P.M. Galetti
Observation of acute thrombogenesis in membrane oxygenators
ASAIO 17 (1971) 369
38. Gerbode, F., J.J. Osborn, M.L. Bramson
Experiences in the development of a membrane heart-lung machine
Amer. J. Surg. 114 (1967) 16
39. Gille, J.P., A.M. Bagniewski
Ten years of use of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in the treatment of acute respiratory insufficiency (ARI)
ASAIO 22 (1976) 102
40. Goldsmith, H.L., T. Karino
Platelets in a region of disturbed flow
ASAIO 23 (1977) 632

41. Grabowski, E.F., P. Didisheim, J.C. Lewis, J.T. Franta, J.Q. Stropp
 Platelet adhesion to foreign surfaces under countrolled couditions
 of whole blood flow: Human vs rabbit, dog, calf, sheep, pig,
 macaque and baboon
 ASAIO 23 (1977) 141

42. Gray, C.R.W., C.E. Drew
 Left heart bypass without anti-coagulation
 Proc. ESAO 2 (1975) 13

43. Hattersley, P.G.
 Activated coagulation time of whole blood
 JAMA 136 (1966) 436

44. Herzer, J.A., K. Falke, A. Krian, H.D. Schulte, W. Bircks
 Experimentelle Erfahrungen zur Langzeitperfusion mit der
 General Electric-Dualung
 Wiss. Inf. Fresenius 4 (1974) 107

45. Herzer, J.A., H.D. Schulte, A. Krian, H. Brüster
 Extrakorporale Blutfilter:
 Veränderungen der zellulären Blutzusammensetzung und Hämolyserate
 unter arteriellen Flußbedingungen
 Thoraxchirurgie 22 (1974) 326

46. Herzer, J.A., A. Krian, H.D. Schulte, H. Brüster, W. Bircks
 Extrakorporale Blutfilter:
 LDH-Gesamt- und isoenzymaktivitätsveränderungen und Veränderungen
 der Gerinnungsfaktoren F I und F VIII unter arteriellen Flußbe-
 dingungen
 Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Chir. Forum 1974, 179

47. Herzer, J.A., K. Falke, H.D. Schulte, A. Krian, W. Bircks, K.A. Rosenba
 Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungsbefunde und Gastransfer-
 ergebnisse bei Langzeitperfusionsen mit Membranoxygenatoren im Tier-
 versuch
 Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Chir. Forum 1975, 87

48. Herzer, J.A., W. Bircks, A. Krian, H.D. Schulte
Klinische Erfahrungen mit einem modernen Einmal-Gas-Dispersions-oxygenator
Biomed. Techn. 22 (1977) 175
49. Herzer, J.A., W. Bircks, K. Falke, K.A. Rosenbauer, H.D. Schulte
Scanning electron microscopy and functional studies of oxygenator membranes during long-term perfusion
J. Cardiovasc. Surg. 18 (1977) 35
50. Herzer, J.A., K. Falke, A. Krian, H.-D. Schulte
Klinischer Verlauf und Darstellung der Kanülierungstechnik einer Langzeitperfusion bei aktueller respiratorischer Insuffizienz.
Thoraxchirurgie 26 (1978) 363
51. Herzer, J.A., K. Falke, A. Krian, H.-D. Schulte
Reduced heparin dosage in animal long-term perfusion
Proc. ESAO 5 (1978) 244
52. Hicks, R.E., L.H. Edmunds Jr.
Microembolus production and blood filtration during extracorporeal perfusion
in: Artificial lungs for acute respiratory failure
W.M. Zapol, J. Qvist (Edits.)
Academic Press, New York 1976, S. 157
53. Hill, J.D., M. L. Bramson, J.J. Osborne, F. Gerbode
Observations and management during clinical veno-venous bypass for respiratory insufficiency
Adv. Cardiol. 6 (1971) 133
54. Hill, J.D., M.R. De Leval, R.J. Fallat, M.L. Bramson, R.C. Eberhart, H.D. Schulte, J.J. Osborn, R. Barber, F. Gerbode
Acute respiratory insufficiency: Treatment with prolonged extracorporeal oxygenation
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 64 (1972) 557

55. Hill, J.D., T.G. O'Brien, J.J. Murray, L. Dontigny, M.L. Bramson, J.J. Osborn, F. Gerbode
Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome)
New Engl. J. Med. 286 (1972) 629
56. Hill, J.D.
Extracorporeal oxygenation for acute respiratory insufficiency. Clinical experience
Mount Sinai J. Med. 40 (1973) 189
57. Hill, J.D., L. Dontigny, M. De Laval, C.H. Mielke
A simple method of heparin management during prolonged extracorporeal circulation
Ann. Thorac. Surg. 17 (1974) 129
58. Hill, D.G., P. de Lanerolle, J.C. Kosek, M. J. Agmilar, J.D. Hill
The pulmonary pathophysiology of membrane and bubble oxygenators
ASAIO 21 (1975) 165
59. Iben, A.B., D.F. Pupello, T.N. Grehl, E.J. Hurley
Prepulmonary oxygenation by peripheral cannulation for respiratory distress
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 62 (1971), 908
60. Karlson, K.E., L.L. Vargas, G.N. Croper Jr., P.M. Anthony, R.J. Massimo
Clinical evaluation of a microporus membrane oxygenator
J. Cardiovasc. Surg. 18 (1977) 71
61. Ketteringham, J.M., W.M. Zapol, D.N. Gray, K.K. Stevenson, A.A. Massucc L. L. Nelsen, D.P. Cullen
Polyalkylsulfone: A new polymer for membrane oxygenators
ASAIO 19 (1973) 61

62. Kitz, R.J.

Foreword

in : Artificial lungs for acute respiratory failure
W.M. Zapol and J. Qvist (Edits.)

Academic Press New York - San Francisco - London 1976

63. Körfer, R., W. Bircks, J.A. Herzer, A. Krian, J. Meyer,
H. D. Schulte, J. Schulte-Herbrüggen

Intraoperative support perfusion with a membrane oxygenator
as a method of circulatory assist.

in: Problems de reanimation et de biotechnologie
A. Dequirot (Edit.)

Librairie Arnette, Paris 1976, S. 227

64. Kolobow, T., R.L. Bowman

Construction and evaluation of an alveolar membrane artificial
heart-lung.

ASAIO 9 (1963) 238

65. Kolobow, T. W. Zapol

A new thin-walled nonkinkig catheter for peripheral vascular
cannulation

Surgery 68 (1970) 625

66. Kolobow, T., W.M. Zapol

Partial and total extracorporeal respiratory gas exchange
with the spiral membrane lung

Adv. Cardiol. 6 (1972) 112

67. Kolobow, T., R.G. Sprang

Dispersion casting of zero-defect silicone rubber membrane for use
in the membrane lung

Med. Instrum. (Baltimore) 7 (1973) 268

68. Kolobow, T., E.W. Stool, P.K. Weathersby, J. Pierce,
F. Hayano, J. Suaudeau

Superior blood compatibility of silicone rubber free of silica filler in the membrane lung

ASAIO 20 (1974) 269

69. Kolobow, T., T. Tomlinson, J. Pierce, L. Gattinoni

Platelet response to long-term spiral coiled membrane lung bypass without heparin using a carbon silicone rubber membrane

ASAIO 22 (1976) 110

70. Kolobow, T., E.W. Stoll

Ultrathin silicone rubber and silica free silicone gum rubber membranes for use in the membrane lung

in: Artificial lungs for acute respiratory failure
W.M. Zapol and J. Qvist

Academic Press New York 1976, S. 169

71. Kolobow, T., L. Gattinoni, T. Tomlinson, D. White, J. Pierce,
G. Japichino

The carbon dioxide membrane lung (CDML) : A new concept

ASAIO 23 (1977) 17

72. Krian, A., W. Bircks, K. Falke, J.A. Herzer, R. Körfer, J. Meyer,
H.D. Schulte

Experimental investigations and clinical use of membrane oxygenators in cardiac surgery

in: Problèmes de reanimation et de biotechnologie
A. Dequirot (Edit.)

Librairie Arnette, Paris 1976 S. 15

- 72a. Krian, A., W. Bircks, H. D. Schulte

Zur Aussagekraft postoperativer Serum-Enzym-Bestimmungen nach kardiochirurgischen Eingriffen

Thoraxchirurgie 26 (1978) 325

73. Lagergren, H.R., J. C. Eriksson
Plastics with a stable surface monolayer of cross-linked heparin: Preparation and evaluation
ASAIO 17 (1971) 10
74. Lagergren, H.R., P. Olsson, J. Swedenborg
Inhibited platelet adhesion: A non-thrombogenic characteristic of a heparin-coated surface
Surgery 75 (1974) 643
75. Landé, A.J.
Practical membrane oxygenators
Dis. Chest 56 (1969) 237
76. Landé, A.J.
Membrane oxygenator assist in cardiogenic shock
Mount Sinai J.Med. 40 (1973) 168
77. Lautier, A., A. Bonnet, H. Bui-Mong, D. Laurent
Scanning electron microscopic studies on artificial surfaces
Proc. ESAO 1 (1974) 21
78. Lefimine, A.A., D.E. Harken
Extracorporeal support of the circulation by means of venoarterial bypass with an oxygenator
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 62 (1971) 769
79. Lefrak, E.A., P.M. Stevens, G.P. Noon, G. Hilbe, M.E. De Bakey
Klinische Anwendung der Membranlunge bei akuter respiratorischer Insuffizienz
Thoraxchirurgie 21 (1973) 494
80. Leitz, K.H., G. Hempelmann, P. Walter
Extrakorporale Oxygenierung
- Erfahrungen mit dem Landé-Edwards Membranoxygenator bei fünf Langzeitperfusionen -
Thoraxchirurgie 21 (1973) 327

81. K.H. Leitz

Oxygenation in peripheral venoarterial bypass

in : Artificial lungs for acute respiratory failure
W.M. Zapol and J. Qvist (Edits.)

Academic Press New York - San Francisco - London 1976 , S 319

82. Lemm, W., K. Affeld, G. Wucherpfennig, E.S. BÜcherl

Molecular composition and blood-compatibility of segmented polyurethanes

Proc. ESAO 2 (1975) 154

83. Lemm, W., V. Unger, M. Kaiser, Ch. Große-Siestrup, E.S. BÜcherl

A comparing evaluation of three blood compatibility tests for biomaterials

Proc. ESAO 5 (1978) 29

84. Lindsay, R.M., J. Rourke, B. Reid, M. Friesen, A.L. Linton, J. Courtney, T. Gilchrist

Platelets, foreign surfaces and heparin

ASAIO 22 (1976) 292

85. Matis, P., G.L. Haberland

Die Vasoaktivität von gerinnungshemmenden und fibrinolytischen Substanzen in ihrer Bedeutung für die Schocktherapie

Med. Welt 24 (1973) 1151

86. Mc Cullough, N.J., K. Falke, E. Lowenstein, M.J. Buckley, V. Schmidt, W.M. Zapol

Respiratory gas exchange with spiral coil membrane lungs: Total cardiopulmonary bypass in adult sheep and clinical experience with long-term perfusion in adult patients

Mount Sinai J. Med. 40 (1973) 207

87. Mc Enany, M.T., W.M. Zapol, J. Seebacher

Cannulation of proximal aorta during long term membrane lung perfusion

J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 70 (1975) 631

88. Mc Intire, L.V., T.S. Dewitz, R.R. Martin
Mechanical trauma effects on leucocytes
ASAIO 22 (1976) 444
89. Miyata, T., A. Schwartz, C.L. Wang, A.L. Rubin, K.H. Stenzel
Deposition of platelets and fibrin on chemically modified collagen hollow fibers
ASAIO 22 (1976) 261
90. Moore, F.D., J.H. Lyons, E.C. Pierce, A.P. Morgan, Ph.A. Drinker, J.D. Mac Arthur, G.J. Daminin
Posttraumatic pulmonary insufficiency
W.B. Saunders Comp. Philadelphia - London- Toronto (1969)
91. Mortensen, J.D.
Evaluation of tests for blood damage produced by oxygenators
ASAIO 23 (1977) 747
92. Murphy, W.
Laboratory and clinical experience with a microproous membrane oxygenator
ASAIO 20 (1974) 278
93. Noll, W.
Chemistry and Technology of Silicones
Academic Press New York 1968
94. Peirce, E.C.
Diffusion of oxygen and carbon dioxide through teflon membranes
Arch. Surg. 77 (1958) 938
95. Peirce, E.C., R.R. Dibelius
The membrane lung : Studies with a high permeability co-polymer membrane
ASAIO 14 (1968) 220

96. Peirce, E.C.

A comparison of the Landé-Edwards, the Peirce and the General-Electric membrane lungs

ASAIO 16 (1970) 358

97. Petersen, R.J., L.T. Rozelle

Ethylcellulose perflourobutyrate:

A highly non-thrombogenic flouropolymer for gas exchange membranes

ASAIO 21 (1975) 242

98. Pierce, W.S.

Surface and bulk characteristics of polyether urethanes for artificial hearts

J. Biomed. Mater. Res. 9 (1975) 327

99. Ratliff, J.L., J.D. Hill, R.J. Fallat, J. Parrot, H.F. Tucker

Complications associated with membrane lung support by venoarterial perfusion

Ann. Thorac. Surg 19 (1975) 537

100. Rea, W.J., D. Whitley, J.W. Eberle

Long-term membrane oxygenation without systemic heparinization

ASAIO 18 (1972) 316

101. Reed, A.M., D.K. Gilding, J. Wilson

Biodegradable elastomeric biomaterials - Polyethylene oxide/polyethylene terephthalate copolymers

ASAIO 23 (1977) 109

102. Richardson, P.D., P.M. Galletti, G.V.R. Born

Regional administration of drugs to control thrombosis in artificial organs

ASAIO 22 (1976) 22

103. Richardson, P.D.

Design factors affecting thrombosis during extracorporeal membran oxygenation

in : Artificial lungs for acute respiratory failure
W.M. Zapol and J. Qvist (Edits.)

Academic Press New York 1976

104. Rittenhouse, E.A., E.A. Hessel, C.S. Ito, K.A. Merendino

Effect of dipyridamole on micro-aggregate formation in the pump oxygenator.

Ann. Surg. 175 (1972) 1

105. Rittmann, W.W., U.F. Gruber

Die pathophysiologischen Veränderungen der Lunge im Schock

Langenb. Arch. Chir. 329 (1971) 640

106. Roohk, H.V., J. Pick, R. Hill, E. Hung, R.H. Bartlett

Kinetics of fibrinogen and platelet adherence to biomaterials

ASAIO 22 (1976) 1

107. Roohk, H.V., M. Nakamura, R.L. Hill, E.K. Hung, R.G. Bartlett

A thrombogenic index for blood contact materials

ASAIO 23 (1977) 152

108. Rosenbauer, K.A., J.A. Herzer, M. Kojimahara, K. Falke
B. Jansen, H.-D. Schulte, W. Bricks

Langzeitperfusionen im Tierversuch unter Anwendung beschichteter und unterschichteter extrakorporaler Kreislaufsysteme.
Licht- und rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen.

GIT 7 (1976) 815

109. Ryan, G.M., S.W. Howland, P.L. Goldiner, A.J. Landé

Regulation of coagulation during prolonged perfusion using membrane oxygenator

Mount Sinai J. Med. 40 (1973) 135

110. Saggau, W., H.H. Storch, A. Tanzeem

Kontrolle des Heparinspiegels während des extra-
korporalen Kreislaufes mit der Hämochronmethode.

Kardiotechnik 4 (1978) 126

111. Salzman, E.W.

Blood platelets: their behavior with respect to extra-
corporeal membran oxygenation

in: Artificial lungs for acute respiratory failure
W.M. Zapol and J. Qvist (Edits.)

Academic Press New York 1976, S. 105

112. Schricker, K.Th., R. Neupert, E. Mühe

Auswirkungen der Herz-Lungen-Maschine auf das Gerinnungs-
verhalten des Blutes

Med. Welt 27 (1976) 2232

113. Schulte, H.-D.

Hämolyse in der Herz-Lungen-Maschine
Klinische Vergleichsstudien und experimentelle Untersuchungen
unter besonderer Berücksichtigung der Bramson-Membranlunge

Habilitationsschrift Univ. Düsseldorf 1971

114. Schulte, H.-D., W. Bircks, R. Dudziak

Erste Erfahrungen mit der Bramson-Membran-Lunge

Thoraxchirurgie 20 (1972) 54

115. Schulte, H.-D.

Membranoxygenatoren zur prolongierten assistierten extra-
korporalen Zirkulation

Dtsch. med. Wschr. 98 (1973) 508

116. Schulte, H.-D., J.A. Herzer, A. Krian, B. Ulrich,
J. Rademacher, M. Verté

Vergleich neuerer Bubble- und Membranoxygenatoren im
in-vitro Rezirkulationsversuch

Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Chir. Forum 1974, S. 21

123. Soeter, J.R., S.A. Wickline, J.J. Mc Namara
Carotid and aortic root perfusion with axillary artery
perfusion during venoarterial bypass in primates
in: Artificial lungs for acute respiratory failure
W.M. Zapol and J. Qvist (Edits.)
Academic Press New York - San Francisco - London 1976, S. 275
124. Soeter, J.R., G.T. Smith, R.J. Anema, G.T. Suchiro, J.J. Mc Namara
Distrubution of oxygenated blood in femoral and bracheal artery
perfusion during veno-arterial bypass in man
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 65 (1973) 825
125. Spragg, R.G., R.N. Hill, M.K. Wedel, K.M. Moser
Thrombocytopenia induced by extracorporeal membran oxygenation
in: Artificial lungs for acute respiratory failure
W.M. Zapol and J. Qvist (Edits.)
Academic Press New York 1976, S. 123
126. Struck, H. J.
Versuchstiere
in: Experimentelle Medizin
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973, S. 86
127. Swank, R.L., H. Hirsch, M. Brever, W. Hissen
Effects of glass wool filtration on blood during extra-
corporeal circulation.
Surg. Gynecol. Obstet. 117 (1963) 547
128. Szycher, M., V. Poirier, J. Keiser
Selection of materials for ventricular assist pump development
and fabrication
ASAIO 23 (1977) 117
129. Taguchi, K., J. Murashita, T. Maruyama, N. Nakagaki, T. Mochizuki,
K. Takamura, M. Matsumura, T. Tschuchiya
Left ventricular or biventricular bypass with local heperinization
ASAIO 23 (1977) 499

130. Updike, S.J., M. Y. D. Chen, M. Shults
Membrane oxygenator based on transmembrane catalysis
hydrogen peroxide
ASAIO 23 (1977) 491
131. Wakabayashi, A., Y. Nakamura, K.-J. Murphy, E.A. Stemmer,
J.E. Connolly
Heparinless venoarterial bypass
Arch. Surg. 108 (1974) 497
132. Ward, B.D., A.G. Hood, E.J. Hershgold
Pathophysiology and mechanics of membrane lung performance
deterioration
ASAIO 21 (1975) 206
133. Weathersby, P.K., T. Kolobow, E.W. Stool
Relative thrombogenicity of polydimethyl siloxane and silicone
rubber constituents
J. Biomed. Mater. Res. 9 (1975) 561
134. Weathersby, P.K., T.A. Horbett, A.S. Hoffmann
A new method for analysis of the adsorbed plasma protein
layer on biomaterial surfaces
ASAIO 22 (1976) 242
135. White, J.J., H. Risemberg, J.A. Haller
Prolonged respiratory support in infants with the Kolobow
spiral coil respirator
Mount Sinai J. Med. 40 (1973) 173
136. Zapol, W.M., J. Qvist, H. Pontooppidan, A. Liland, M.T. Mc Enany
M.B. Laver
Extracorporeal perfusion for acute respiratory failure.
Recent experience with the spiral coil membrane lung.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 69 (1975) 439

137. Zapol, W.M., R.J. Kitz

Buying time with artificial lungs

N. Engl. J. Med. 287 (1972) 657

K. TABELLEN- UND BILDANHANG

EXPERIMENTELLE DATEN

VERSUCHS- NR.	DATUM	KÖRPER- GEWICHT(kg)	OXYGENATOR	KANÜLEN	SCHLÄUCHE	KONNEKTOREN	MINI- RESERVOIR	BESCHICHTUNG	VERSUCHSTIER
I	30-10-75	49	SCI-MED 0800-2A 2486	LYCRA ^R	SR	ES	M 1	FFSR	Hauschwein
II	15-01-76	40	SCI-MED 0800-2A 2487	LYCRA ^R	SR	ES	M 1	FFSR	Hauschwein
III	12-03-76	30	SCI-MED 0800-2A 2490	LYCRA ^R	SR	ES	M 1	FFSR	Hauschwein
IV	07-02-77	45	SCI-MED 0800-2A 2493	LYCRA ^R	SR	ES	M 2	FFSR	Hauschwein
V	14-02-77	40	SCI-MED 0800-3B 7532	LYCRA ^R	SR	ES	M 2	FFSR	Hauschwein
VI	22-02-77	40	SCI-MED 0800-3B 7510	LYCRA ^R	SR	ES	M 2	FFSR	Hauschwein
VII	18-04-77	70	SCI-MED 0800-3B 7516	LYCRA ^R	SR	ES	M 2	FFSR	Hauschwein
VIII	05-05-77	55	SCI-MED 0800-3B 7511	LYCRA ^R	SR	ES	M 2	FFSR	Hauschwein
IX	16-05-77	41	SCI-MED 0800-3B 7528	LYCRA ^R	SR	ES	M 2	FFSR	Hauschwein
X	02-06-77	47	SCI-MED 0800-3B 7541	LYCRA ^R	SR	ES	M 2	FFSR	Hauschwein

EXTRAKORPORALER KREISLAUF UND BEATMUNG

Tab. 2

[illegible]

Tab. 4

HERZMINUTENVOLUMEN, KÖRPERTEMPERATUR UND DRUCKGRADIENT

VERSUCHS Nr.	KÖRPERTEMPERATUR (°C)							HZV (l / min)							E K B F (l/min)	DRUCKGRADIENT MD (mmHg)						
	0	1/2	3	6	9	12		0	1/2	3	6	9	12			START	1/2	3	6	9	12	
I	42,0	39,8	39,5	37,3	37,4	37,3		---	---	---	---	---	---	1,0		150	250	200	150	200	300	
II	37,0	37,0	37,0	36,5	38,0	38,0		---	---	---	---	---	---	0,8-1,0		100	140	80	---	---	---	
III	37,8	37,4	36,4	36,2	---	36,3		---	---	---	---	---	---	1,0		140	140	140	160	100	220	
IV	39,0	39,0	37,0	36,6	36,5	36,6		---	---	3,6	3,3	2,4	3,0	1,0		120	160	160	100	130	150	
V	36,0	36,0	36,8	38,4	38,0	37,0		3,5	---	2,8	2,0	2,5	2,4	1,0		140	140	100	120	130	150	
VI	37,0	37,6	---	37,0	---	36,9		3,6	---	2,5	2,7	2,5	2,7	1,0		60	140	140	140	120	140	
VII	36,0	35,8	---	35,6	36,6	37,0		5,2	---	3,6	4,2	3,3	3,5	0,8-1,0		160	140	180	140	160	160	
VIII	38,8	38,6	38,0	37,0	36,0	45,6		---	---	---	---	---	---	1,0-1,2		80	80	40	40	40	80	
IX	39,0	38,8	38,0	37,6	37,2	36,9		3,5	---	2,3	2,2	2,3	2,7	1,0-1,2		100	180	80	120	120	120	
X	38,5	---	37,8	---	---	37,4		4,1	---	2,5	---	---	3,3	1,0		120	160	300	340	360	380	
$\bar{x}$	38,1	37,8	37,5	36,9	37,0	36,9		4,0		2,9	2,9	2,7	2,9			110	153	161	151	182	210	
$s\bar{x}$	$\pm 0,5$	0,5	0,4	0,3	0,2	0,2		$\pm 0,3$		0,2	0,4	0,2	0,2			± 11	12	28	25	36	40	

Tab. 5

O₂-TRANSFER DES MEMBRANOXYGENATORS

Versuch-Nr.	O ₂ -SÄTTIGUNG VENÖS (%)						O ₂ -TRANSFER MO (ml/min)						O ₂ -GEHALT VENÖS (Vol %)					
	0	1/2	3	6	9	12	1/2	3	6	9	12	1/2	3	6	9	12		
I	---	---	---	---	---	---	69	66	70	52	72	4,7	5,1	5,9	2,8	3,5		
II	65,5	53,8	32,8	56,8	58,1	50,5	24	31	23	51	44	8,4	4,6	8,7	5,4	3,4		
III	67,8	70,9	63,3	63,3	62,1	60,7	42	47	33	46	46	7,9	6,9	---	6,0	---		
IV	---	---	---	---	---	---	---	45	59	60	---	---	3,6	5,6	4,5	5,2		
V	---	---	---	---	---	---	31	20	39	28	55	13,3	9,1	8,6	7,8	3,4		
VI	---	---	---	---	---	---	57	59	57	51	41	12,1	12,7	9,8	8,8	9,6		
VII	78,0	75,0	75,0	52,0	76,0	63,0	27	34	86	12	---	---	8,9	---	---	---		
VIII	97,0	98,0	97,0	97,0	63,4	61,2	---	---	---	44	51	---	---	---	---	---		
IX	97,0	98,0	97,0	98,0	98,0	97,0	33	---	---	---	---	9,4	---	---	---	---		
X	---	---	87,0	80,4	60,0	59,0	31	30	37	40	41	8,5	10,0	6,8	---	---		
$\bar{x}$	81,1	79,0	75,3	74,6	69,6	65,2	40	46	47	43	50	9,2	7,6	6,1	5,9	5,0		
$\overline{sx}$							±6	6	7	5	4							
x	O ₂ -TRANSFER MO (ml / min / m ²)						48	50	57	52	60	RBF	1,2 l/min / m ²					

BLUTCHEMISCHE BEFUNDE I

Tab. 7

VERS.- NR.	HÄMOGLOBINGEHALT (g %)						HÄMATOKRIT (Vol %)						ERYTROYTENZAHL ($\times 10^6/\text{mm}^3$)						LEUKOZYTENZAHL ($\times 10^3/\text{mm}^3$)					
	0	1/2	3	6	9	12	0	1/2	3	6	9	12	0	1/2	3	6	9	12	0	1/2	3	6	9	12
I	12,4	13,5	12,0	9,1	7,6	9,1	--	--	--	--	--	--	5,4	4,7	5,5	5,5	---	---	19,1	17,3	26,5	22,7	---	---
II	10,9	9,6	10,4	10,7	8,7	9,7	31	30	29	32	28	28	5,7	5,7	5,3	5,4	5,4	5,4	21,8	6,8	19,0	16,3	11,2	18,6
III	14,1	14,4	12,6	11,7	---	---	40	42	36	33	--	--	8,4	7,9	6,5	5,7	---	---	17,2	8,4	21,2	18,2	---	---
IV	11,1	10,3	11,6	11,6	10,4	10,3	34	32	36	38	34	33	6,4	5,6	6,3	6,5	5,8	5,8	21,2	20,1	22,5	2,3	5,9	12,3
V	13,2	12,4	12,2	11,1	9,4	10,1	39	37	36	34	28	31	7,2	6,6	6,6	6,1	5,3	5,6	17,1	17,2	18,5	25,3	13,0	9,3
VI	13,5	13,8	13,5	---	---	12,7	45	45	43	--	--	41	9,2	7,8	7,6	---	---	7,2	8,9	13,2	17,9	---	---	14,3
VII	14,4	13,5	12,8	14,3	12,8	12,7	45	44	42	45	40	39	---	---	---	7,9	7,1	7,0	12,1	13,9	19,6	18,7	19,7	18,8
VIII	10,8	10,1	10,3	11,1	10,8	10,6	34	30	31	34	32	34	6,4	5,8	5,9	6,4	6,2	6,3	12,6	10,7	8,3	8,1	7,1	7,3
IX	11,3	11,8	11,7	11,5	---	10,5	37	38	36	37	--	32	6,6	6,7	6,6	6,7	---	5,8	20,7	19,0	24,4	17,8	---	9,2
X	12,3	12,3	13,3	13,4	12,0	10,6	39	39	44	43	38	34	7,3	7,2	7,6	7,6	6,9	6,1	16,0	21,4	22,6	18,7	7,7	9,9
$\bar{x}$	12,2	11,8	11,8	11,5	10,2	10,7	38	36	36	36	33	34	7,0	6,4	6,4	6,4	6,1	6,2	16,7	14,8	20,1	16,5	10,2	12,5
$s\bar{x}$	$\pm 0,4$	0,6	0,4	0,5	0,7	0,4	± 2	2	2	2	2	1	0,4	$\pm 0,4$	0,3	0,3	0,3	0,2	$\pm 1,4$	1,6	1,6	2,4	2,1	1,6

BLUTCHEMISCHE BEFUNDE II

Tab. 8

Ver. Nr.	PLASMA-HÄMOGLOBIN (mg %)						NATRIUM-KONZENTRATION (mval / l)						KALIUM-KONZENTRATION (mval/ l)						KALZIUM-KONZENTRATION (mg %)					
	0	1/2	3	6	9	12	0	1/2	3	6	9	12	0	1/2	3	6	9	12	0	1/2	3	6	9	12
I	4,5	7,7	5,2	4,2	11,2	24,8	---	138	---	---	---	---	---	3,5	---	---	---	---	---	8,5	---	---	---	---
II	18,6	14,0	9,2	8,7	11,4	15,4	143	143	137	144	137	131	3,7	3,7	3,3	3,9	3,9	3,9	9,2	9,2	8,4	8,6	8,3	8,9
III	4,3	24,7	22,6	33,1	46,2	51,4	142	135	134	135	133	130	4,0	3,1	3,6	3,0	4,9	3,7	9,4	9,6	8,9	8,8	9,1	8,6
IV	3,6	25,6	28,6	23,9	15,9	87,9	134	129	---	125	---	120	4,3	4,2	---	4,7	---	5,9	9,1	7,8	---	9,5	---	8,6
V	35,3	44,2	43,4	39,1	39,1	27,6	142	136	136	152	151	130	3,6	4,2	4,2	3,8	3,6	3,6	10,5	9,8	---	---	---	---
VI	7,3	23,6	50,9	51,9	23,9	20,0	162	142	140	140	139	136	3,1	3,2	3,7	4,5	4,1	4,1	9,1	9,0	---	9,4	9,0	9,2
VII	7,5	12,8	14,7	37,9	48,3	65,6	136	130	126	---	129	137	3,4	3,1	3,7	---	4,4	4,8	8,5	8,8	12,8	---	8,8	8,2
VIII	4,1	7,4	12,4	15,4	21,5	17,0	133	142	144	138	139	132	4,3	3,8	3,9	3,4	3,6	3,6	9,5	9,6	9,9	9,4	10,0	9,6
IX	12,2	14,4	21,1	29,9	14,8	10,6	141	136	136	142	146	156	3,8	3,9	3,9	3,9	4,2	3,8	11,6	10,0	9,8	9,6	9,4	8,8
X	1,8	2,5	4,9	19,2	31,4	41,1	134	142	151	143	160	148	3,5	3,4	4,1	5,1	4,8	5,4	10,8	9,4	10,1	10,2	10,4	9,8
$\bar{X}$	9,4	16,7	20,8	24,4	26,4	36,1	141	137	138	140	142	136	3,7	3,6	3,8	4,0	4,2	4,3	9,7	9,1	9,8	9,3	9,3	8,9
$S\bar{X}$	$\pm 3,0$	3,6	4,5	4,7	4,5	8,0	± 3	1	2	2	4	4	$\pm 0,1$	0,1	0,1	0,2	0,2	0,3	$\pm 0,3$	0,2	0,5	0,2	0,3	0,2

GERINNUNGSPHYSIOLOGISCHE BEFUNDE I

VERSUCHS- NR.	GESAMT-EIWEISS (g %)						FIBRINOGEN (mg %)						THROMBONZYTENZAHL ($\times 10^3/\text{mm}^3$)					
	0	1/2	3	6	9	12	0	1/2	3	6	9	12	0	1/2	3	6	9	12
I	---	---	---	---	---	---	560	500	---	---	---	560	236	249	214	203	191	130
II	---	---	---	---	---	---	240	240	120	180	240	240	481	156	185	190	76	68
III	5,9	5,9	---	---	---	---	300	240	240	300	300	300	187	119	58	48	---	---
IV	6,5	---	5,6	---	---	6,1	240	---	240	---	180	180	345	315	162	105	---	---
V	6,3	5,2	5,7	5,5	4,9	4,8	300	300	240	300	300	300	226	242	256	85	73	68
VI	6,6	5,0	6,0	5,7	5,5	5,6	300	370	300	300	430	430	228	260	280	161	99	126
VII	5,7	5,6	5,4	4,5	4,6	4,8	370	370	370	300	370	430	560	460	220	45	39	35
VIII	6,4	6,4	5,5	5,8	5,4	5,6	---	---	---	180	---	180	212	178	193	136	103	139
IX	5,9	4,6	5,5	5,8	6,5	6,3	370	300	300	300	---	---	320	278	343	199	---	---
X	6,1	7,0	6,3	5,0	6,0	5,1	---	---	---	---	---	---	325	333	215	141	100	86
$\bar{x}$	6,2	5,7	5,9	5,4	5,5	5,5	335	331	267	265	303	320	312	259	212	131	97	93
$s\bar{x}$	$\pm 0,1$	0,3	0,1	0,2	0,3	0,2	± 37	35	23	22	36	46	± 39	31	24	18	18	15

Tab. 10

ENZYMATISCHE BEFUNDE I

VERSUCH NR.	LDH-AKTIVITÄT (mU / ml)						-HBDH-AKTIVITÄT (mU / ml)						CK-AKTIVITÄT (mU / ml)					
	0	1/2	3	6	9	12	0	1/2	3	6	9	12	0	1/2	3	6	9	12
I	508	338	452	526	320	414	213	194	243	213	184	243	441	464	906	457	425	496
II	1220	470	1220	985	1000	2160	340	243	369	388	524	728	543	637	1314	983	983	763
III	1128	620	922	734	1222	1361	534	398	475	446	640	834	425	496	401	708	795	818
IV	1040	1034	1504	2444	2068	2764	349	340	543	728	543	689	299	438	213	221	181	197
V	1128	1222	1504	1598	1880	1786	407	417	485	417	485	563	771	778	504	567	150	110
VI	884	1034	1034	1504	1835	2175	388	378	291	660	585	628	763	913	921	873	1227	1039
VII	1000	1550	1690	2115	2585	3055	456	534	485	650	951	922	528	565	446	364	386	401
VIII	940	546	1835	1978	940	1410	592	437	1067	640	572	762	282	255	186	171	1457	795
IX	330	1080	588	470	705	425	291	611	475	349	485	285	1457.	1561	1003	862	1338	743
X	565	940	565	610	1130	1455	421	761	682	509	970	749	751	1085	989	1338	639	773
$\bar{x}$	894	868	1076	1223	1429	1701	383	419	484	479	594	640	622	703	687	640	758	544
$s\bar{x}$	± 116	110	152	220	218	278	± 36	50	72	52	72	70	± 98	111	110	106	151	106

ENZYMATISCHE BEFUNDE II

Tabl. 11

Versuch-Nr.:	SGOT-AKTIVITÄT (mU /ml)						SGPT-AKTIVITÄT (mU /ml)					
	0	1/2	3	6	9	12	0	1/2	3	6	9	12
I	23	19	26	21	17	19	13	13	13	11	11	13
II	36	30	21	34	48	42	23	21	19	25	23	21
III	19	45	30	47	32	66	53	25	23	21	47	36
IV	53	68	74	81	83	106	40	36	38	51	51	51
V	42	42	49	53	57	61	47	47	47	44	42	47
VI	25	38	26	36	28	34	38	36	32	38	34	34
VII	47	40	55	38	4	4	30	28	28	30	8	8
VIII	2	2	4	4	6	6	13	8	18	19	36	36
IX	4	6	10	79	19	11	6	6	17	13	19	21
X	6	11	11	13	13	11	10	15	19	21	19	26
$\bar{x}$	25	30	31	40	31	36	29	26	27	30	29	29
$\overline{sx}$	± 5	6	6	7	8	11	± 5	4	4	5	5	4

GERINNUNGSPHYSIOLOGISCHE BEFUNDE II

Versuch- Nr.	T P Z (%)						P T T (sec)						P T (sec)					
	0	1/2	3	6	9	12	0	1/2	3	6	9	12	0	1/2	6	9	12	
I	100	65	---	---	---	65	17,6	24,2	---	---	---	26,6	---	---	---	---	---	
II	33	45	39	---	---	24	30,7	27,2	32,5	29,8	25,1	---	---	---	---	---	---	
III	56	44	46	61	48	31	25,8	30,8	25,1	24,3	28,5	28,5	17,4	19,8	16,8	16,6	16,7	
IV	50	--	43	--	93	100	27,7	----	29,1	----	19,9	22,8	19,1	----	20,1	----	16,8	
V	74	--	63	--	100	55	20,4	26,4	22,1	28,0	20,3	24,4	19,3	26,3	33,5	19,0	17,8	
VI	100	100	100	100	100	100	30,8	20,8	21,3	----	----	----	33,1	21,5	20,8	23,7	----	
VII	51	48	44	47	47	52	24,7	26,3	25,1	25,2	31,2	24,8	20,8	23,8	21,3	18,9	19,0	
VIII	--	--	--	36	--	33	----	----	----	28,6	----	29,5	----	----	----	20,7	----	
IX	52	56	56	57	--	--	23,9	22,9	24,2	22,3	----	----	16,9	15,9	15,5	14,7	----	
X	--	--	--	--	--	--	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	
$\bar{X}$	65	60	56	60	78	58	25,2	25,5	25,6	26,4	24,7	26,1	21,1	21,5	21,3	18,9	17,6	
$\overline{SX}$	± 9	9	8	11	12	10	$\pm 1,6$	1,2	1,5	1,2	2,1	1,1	$\pm 2,5$	1,8	2,6	1,3	0,5	

Tab. 13

KLINISCHE LANGZEITPERFUSION
HÄMODYNAMISCHE BEFUNDE UND BILANZ

DATUM	ECMO (Std)	PART. (mmHg)	PULS (min)	TEMP. (°C)	HZV (l/min)	EKBF (l/min)	PRV (mmHg)	URIN (ml/24 Std)	FLÜSSIGKEITS- BILANZ	GESAMT BILANZ	GESAMTBILANZ (ml)		
											BLUT (ml)	PLASMA (ml)	HUMAN ALBUMIN
07-03-77	PRAE	90/70	140	37,0	8,3	---	66	3.400	+ 1.300	- 3.800	2.500	3.800	1.500
07-03-77	1	110/90	120	35,5	3,4	3,5	24	--	--	--	--	--	--
07-03-77	7	110/70	100	35,5	---	3,5	--	--	--	--	--	--	--
08-03-77	13	100/70	130	36,8	4,2	3,5	20	--	--	--	--	--	--
08-03-77	25	140/100	120	35,7	---	3,5	--	4.000	+ 600	- 3.200	7.500	4.500	1.500
08-03-77	31	140/100	100	35,4	4,8	3,5	24	--	--	--	--	--	--
09-03-77	43	120/80	100	35,0	--	3,5	30	--	--	--	--	--	--
09-03-77	49	160/120	80	35,9	3,9	3,5	36	3.900	+ 700	- 2.500	9.000	6.000	1.800
09-03-77	55	140/80	80	35,1	---	3,5	--	--	--	--	--	--	--
10-03-77	61	90/60	110	35,0	3,1	3,5	28	--	--	--	--	--	--
10-03-77	67	120/70	70	34,4	---	3,5	28	--	--	--	--	--	--
10-03-77	73	90/50	80	35,6	4,1	3,5	40	7.000	- 1.700	- 4.200	10100	6.750	1.800
10-03-77	79	100/60	80	35,2	4,5	3,5	40	--	--	--	10600	7.800	1.800
10-03-77	POST	70/40	140	35,0	4,5	---	40	--	--	--	--	--	--

KLINISCHE LANGZEITPERFUSION
BEATMUNG UND GASAUSTAUSCH

Tab. 14

DATUM	ECMO (Std)	AMV (l/min)	AF (/min)	FIO ₂	PEEP (cmH ₂ O)	BEATMUNGS- DRUCK (mmHg)	A. RADIALIS		A. PULMONALIS		O ₂ -TRANSFER MO (ml/min/m ²)
							O ₂ -Sätt. (%)	PCO ₂ (mmHg)	O ₂ -Sätt. (%)	PCO ₂ (mmHg)	
02-03-77	PRAE	12,0	18	1,0	--	--	84,5	43,1	--	--	--
03-03-77	PRAE	12,0	13	0,4	--	--	97,8	36,8	--	--	--
04-03-77	PRAE	12,0	16	1,0	--	--	95,7	47,9	--	--	--
05-03-77	PRAE	10,0	11	1,0	15	55	98,4	45,1	--	--	--
06-03-77	PRAE	9,0	10	1,0	12	--	93,9	44,3	--	--	--
07-03-77	PRAE	11,5	14	1,0	12	60	77,8	59,6	57,9	67,5	--
07-03-77	PRAE	15,5	20	1,0	14	60	82,4	31,5	--	42,8	--
07-03-77	1	9,0	11	0,5	--	--	95,0	26,8	59,0	33,0	30
07-03-77	7	11,0	15	0,5	10	--	71,5	45,8	44,5	44,6	33
08-03-77	13	11,5	14	0,4	10	40	90,4	49,7	59,8	50,0	53
08-03-77	25	11,0	14	0,4	10	40	86,0	31,0	40,0	36,7	48
08-03-77	31	10,5	14	0,4	--	40	92,0	27,7	63,0	32,7	53
09-03-77	43	10,5	14	0,4	5	50	73,0	31,9	42,0	36,1	69
09-03-77	49	14,5	12	0,4	10	50	90,0	37,3	68,0	42,8	56
09-03-77	55	5,0	10	0,4	10	50	96,4	36,3	78,8	36,8	56
10-03-77	61	5,0	10	0,4	10	50	97,5	32,6	82,2	35,3	--
10-03-77	73	9,0	13	0,4	10	50	88,0	35,5	62,0	42,2	69
10-03-77	79	5,5	9	0,4	10	55	91,1	37,7	75,5	41,3	40
10-03-77	POST	10,0	12	1,0	12	90	56,6	44,7	35,6	73,0	--

KLINISCHE LANGZEITPERFUSION
GERINNUNGSPHYSIOLOGISCHE BEFUNDE

Tab. 15

Datum	ECMO (Std)	AGZ (sec)	HEPARIN (mg/kg/Std)	THROMBOCYTEN ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	FIBRINOGEN (mg %)	PTT (sec)	PT (sec)	TPZ (%)
07-10-77	PRAE	120	3,0 (INITIAL-DOSE)	59	430	50,3	17,4	35
07-03-77	1	1.000	---	25	300	120	120	< 10
07-03-77	9	205	0,20	36	300	120	120	< 10
08-03-77	18	251	0,15	41	370	120	120	31
08-03-77	25	330	0,12	22	370	52,4	36,3	37
09-03-77	36	337	0,12	12	300	120	120	18
09-03-77	43	283	0,25	26	300	55,3	36,6	53
09-03-77	49	433	0,40	8	300	77,5	21,5	48
10-03-77	67	447	0,25	30	370	116,8	120	61
10-03-77	73	431	0,30	16	300	81,8	50,2	42
10-03-77	79	420	0,40	22	370	120	120	61
10-03-77	81	ECMO - ENDE						

Tab. 16

KLINISCHE LANGZEITPERFUSION
LABORCHEMISCHE BEFUNDE

DATUM	ECMO (Std)	HB (g%)	Hkt (Vol%)	ERY ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	LEUKG ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Ges.Eiw. (g %)	PLASMA-Hb (mg %)	HARNSTOFF (mg %)	KREATININ (mg %)	KALIUM (mval/l)	NATRIUM (mval/l)	KALZIUM (mg %)
07-03-77	PRAE	13,3	38	4,0	18,8	7,4	11,5	142	1,75	5,4	164	12,2
07-03-77	1	11,4	35	4,0	4,7	---	11,3	---	---	4,4	163	10,3
07-03-77	7	10,7	32	3,6	17,5	---	17,0	---	---	3,3	165	10,0
08-03-77	13	11,3	37	4,2	14,6	6,6	15,3	---	---	3,2	159	9,8
08-03-77	25	11,2	34	3,9	14,9	6,8	9,8	116	1,31	4,2	145	9,6
08-03-77	31	12,5	42	4,7	15,9	---	20,8	---	---	4,2	142	10,4
09-03-77	43	12,7	37	4,5	14,0	7,4	17,9	154	2,16	5,0	146	9,6
09-03-77	49	13,0	41	4,4	13,3	7,8	67,9	110	1,25	4,4	149	10,9
09-03-77	55	13,5	43	4,5	15,8	---	54,2	---	---	4,9	142	10,4
10-03-77	61	12,9	41	4,4	16,4	7,3	58,9	102	1,25	4,6	146	10,4
10-03-77	67	13,0	40	4,6	12,1	7,7	44,0	108	1,25	5,0	158	11,2
10-03-77	73	12,7	39	4,5	10,1	7,8	27,7	140	1,15	3,9	160	11,8
10-03-77	79	12,0	39	4,3	6,3	---	33,8	---	---	4,4	163	11,6
10-03-77	81	E C M O - ENDE										

Tabl. 17

KLINISCHE LABORATORIUMS-
ENZYMATISCHE BEFUNDE

DATUM	ECMO (Std)	SGOT	SGPT	LDH	HBDH	LAP	CPK	CK-MB	GT	DIMENSION mU / ml
07-03-77	PRAE	49	70	705	310	11	59	4,8	24	"
07-03-77	1	--	--	---	---	--	--	---	--	-
07-03-77	7	38	53	733	272	10	45	2,4	20	"
08-03-77	13	53	45	895	301	11	52	2,4	20	"
08-03-77	25	79	49	1505	359	13	104	2,4	17	"
08-03-77	31	72	59	1645	388	10	97	2,4	17	"
09-03-77	43	85	65	1455	437	13	74	2,4	20	"
09-03-77	49	64	34	1175	737	19	59	2,4	21	"
09-03-77	55	45	32	940	514	13	52	4,8	16	"
10-03-77	61	44	45	1220	601	15	74	7,2	24	"
10-03-77	67	48	40	1230	980	16	67	4,8	24	"
10-03-77	73	30	40	1220	737	13	52	4,8	32	"
10-03-77	79	34	34	940	601	13	30	4,8	26	"
10-03-77	81	ECMO - ENDE								

Abb.: 1 A

Oberflächenschrägaufsicht der
Nativ-Membran (Gasseite) einer
GE-Dualung mit typischer zur
Blutseite gerichteter Noppenstruktur.

Vergr. 10 x

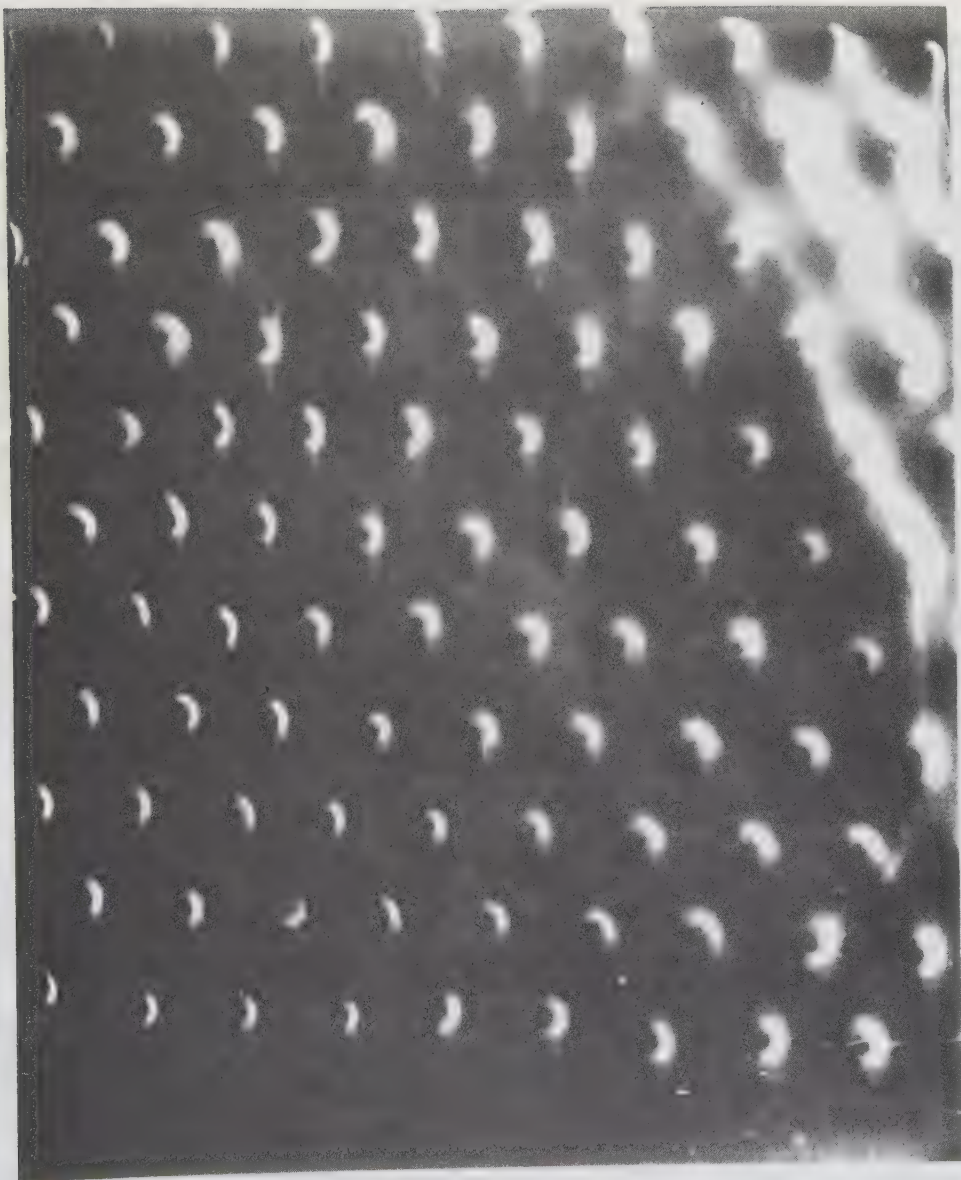


Abb.: 2 A Oberflächenaufsicht einer nativen
GE-Dualung Membran mit typischer
" Pockennarben "-Struktur

Vergr. 9000 x

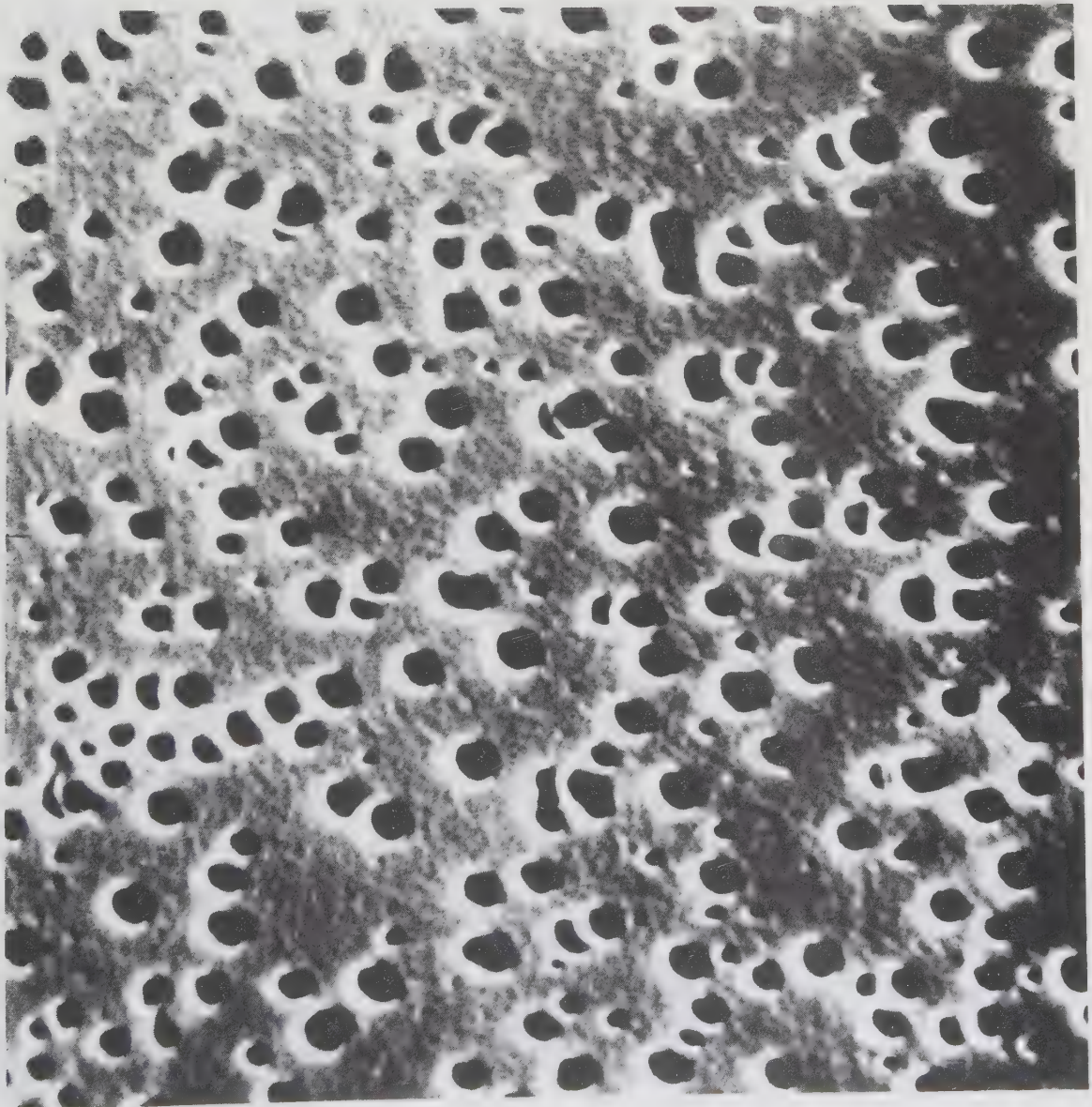


Abb.: 3 A Oberflächenschrägaufsicht einer
nativen GE-Dualung Membran
Die "Pockennarben"-Struktur stellt
sich als unregelmäßige Vertiefungen
der Membranoberfläche dar.

Vergr. 9000 x

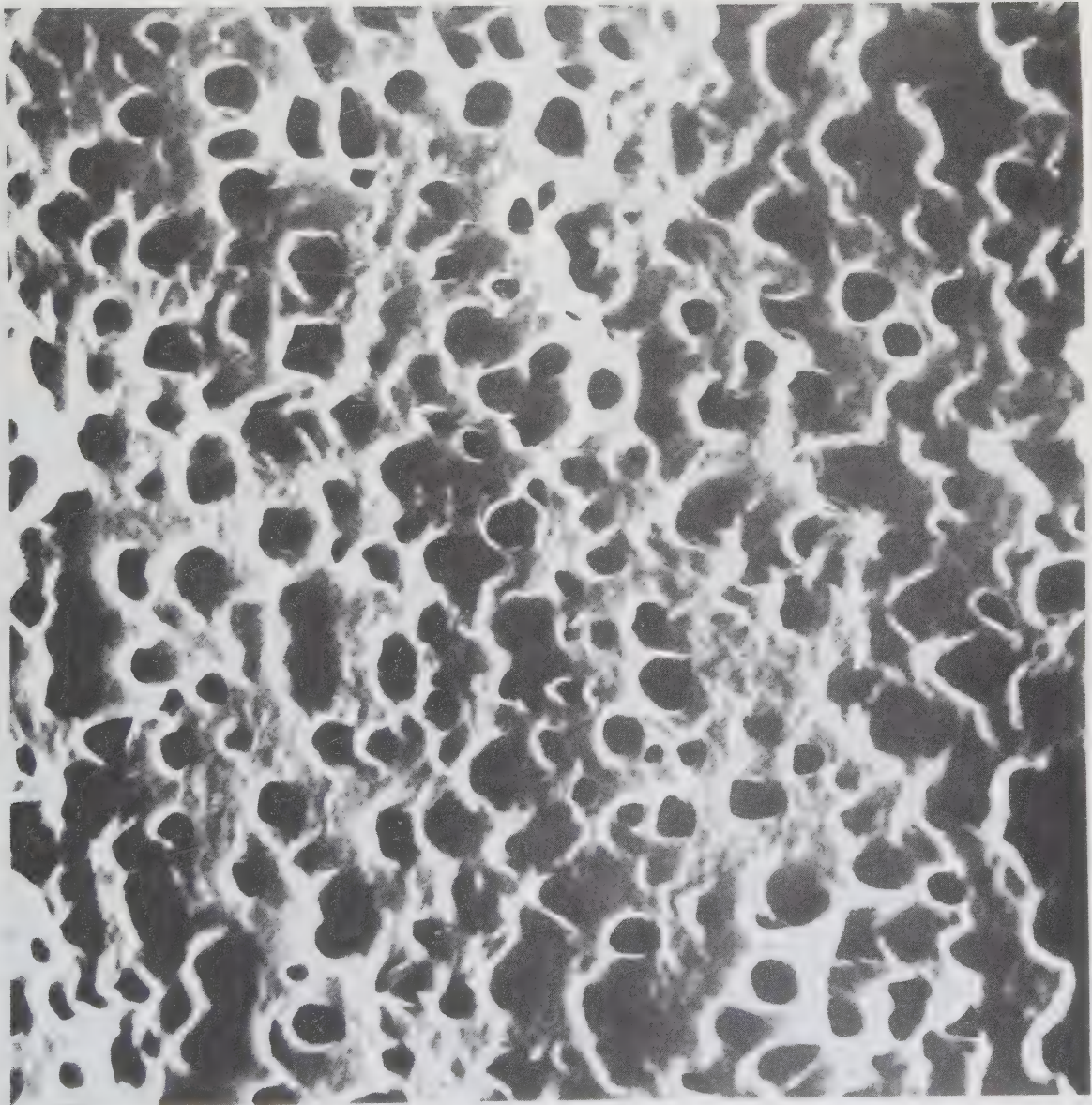


Abb.: 4 A Membran (Blutseite) der GE-Dualung
nach 12 stündiger Perfusion unter
Vollheparinisierung

Unregelmäßige Verteilung der " Pocken-
narben "-Struktur. Diskrete Fibrin-
und Eiweißablagerungen

Vergr. 9000 x



Abb.: 5 A Membran (Blutseite) der GE-Dualung
nach 12 stündiger Perfusion unter Voll-
heparinisierung
Erhebliche Fibrin- und Eiweißablagerungen
mit Ausfüllung der " Pockennarben "-Struktur

Vergr. 6000 x

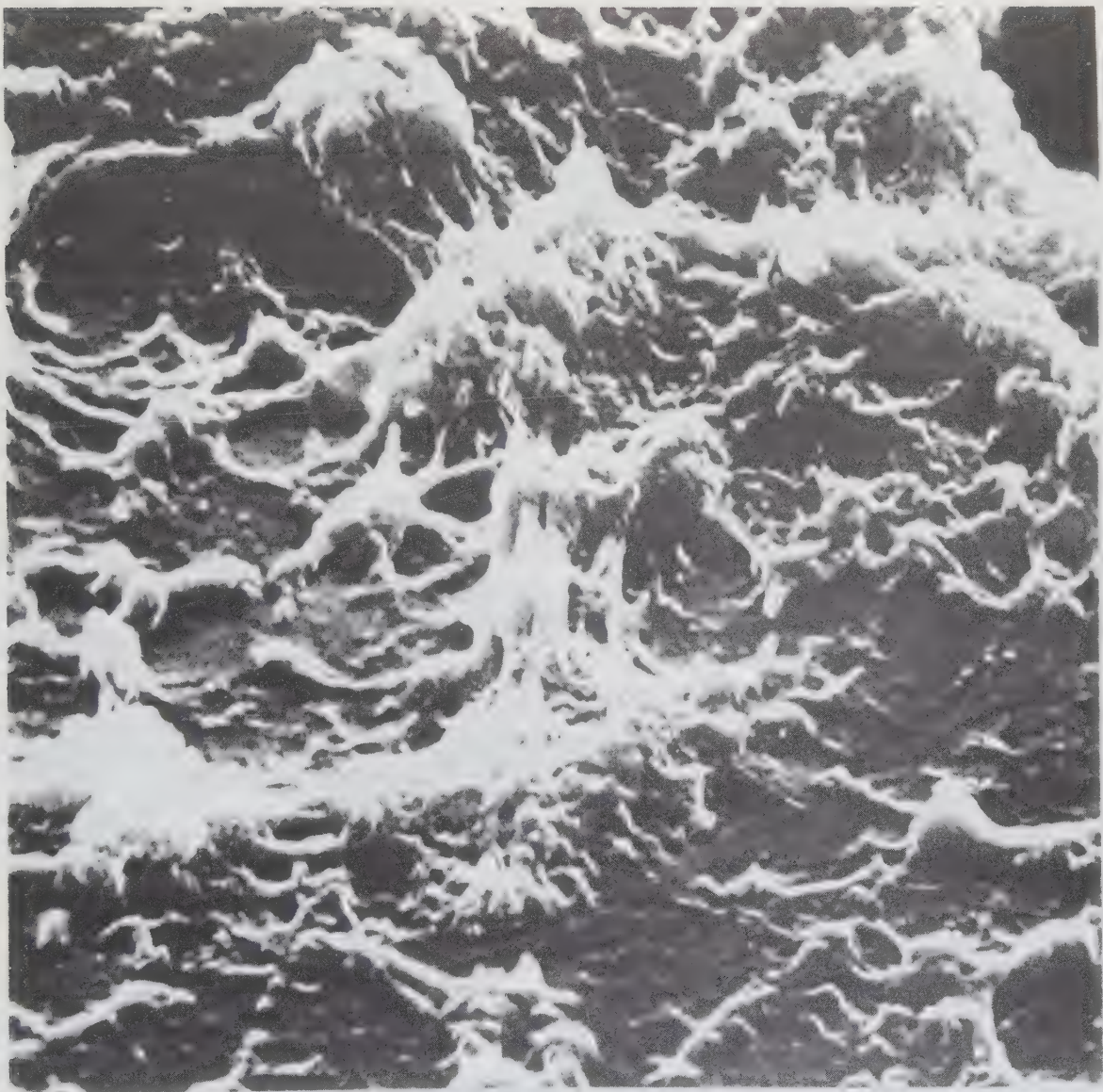


Abb.: 6 A Membran (Blutseite) der GE-Dualung
nach 12 stündiger Perfusion unter
Vollheparinisierung
Ausbildung netzartiger Fibringerinsel
unter Einschluß zellulärer Blutbe-
standteile.

Vergr. 4500 x

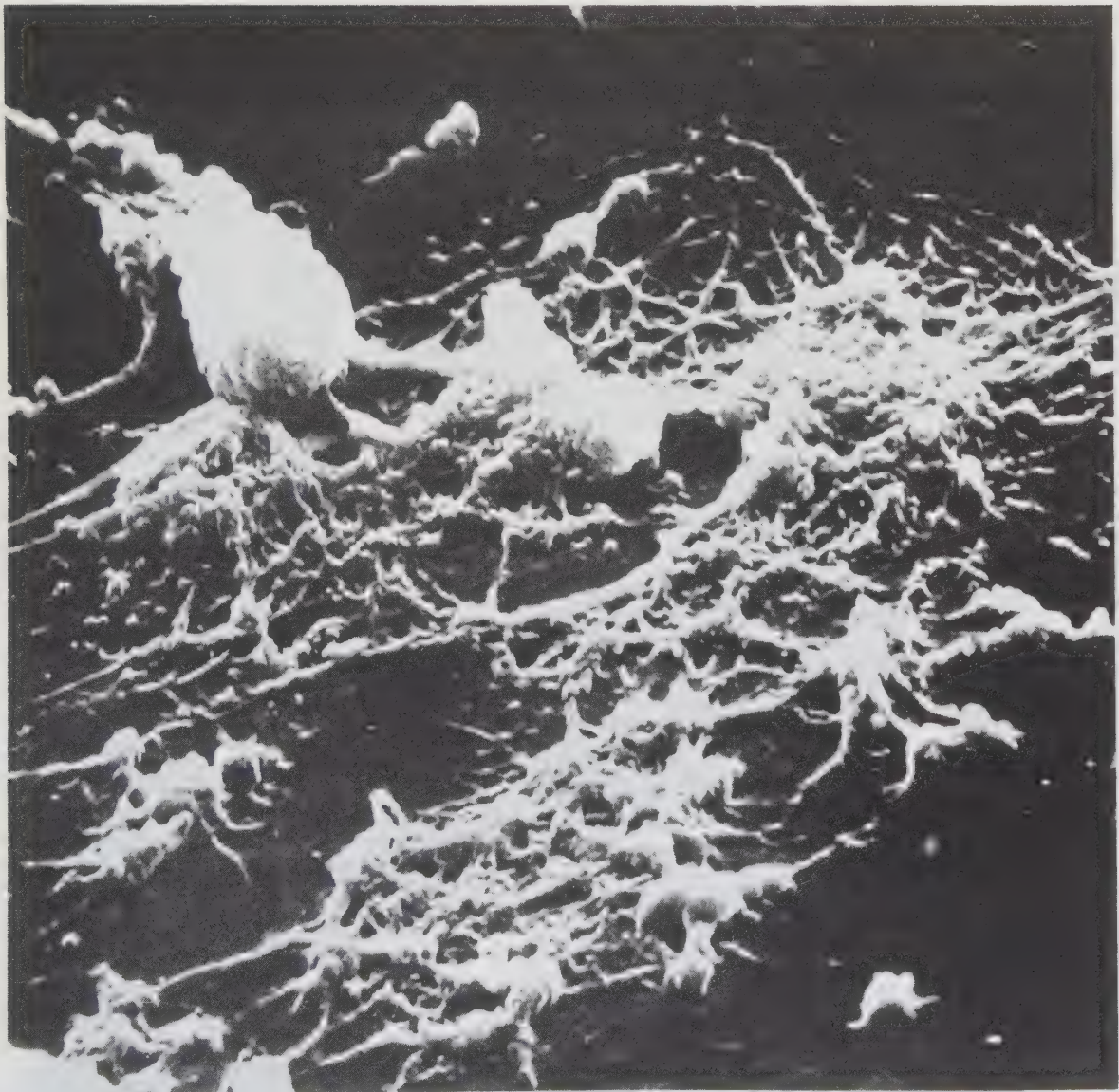


Abb.: 7 A

Netzartiger Platzhalter im
Blutkompartiment eines Travenol-
Teflo-MO zur Erzeugung von
Turbulenzen
(Nativpräparat)

Vergr. 75

Markierung 100 μ m



Abb.: 8 A Oberflächenschrägaufsicht einer
nativen Travenol-Teflo-Membran
mit typischer, quadratischer
Felderung

Vergr. 64 x

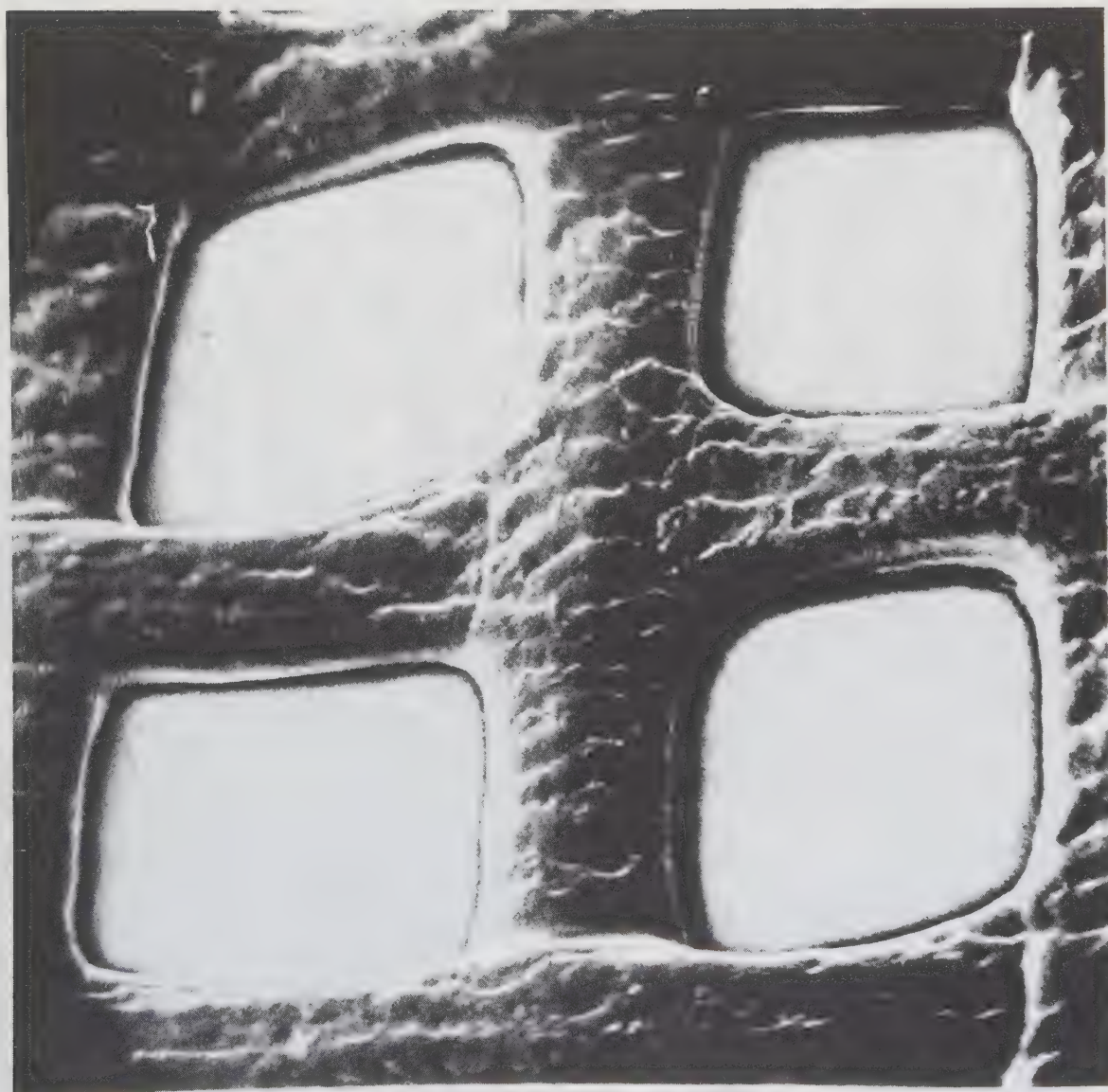


Abb.: 9 A Oberflächenschrägaufsicht einer
nativen Travenol-Teflo-Membran
am Übergang der Stege der quadra-
tischen Felder zum mikroporösen
Membrananteil

Vergr. 3000 x
Markierung 10 μ m



Abb.: 10 A Oberflächenaufsicht einer nativen
Travenol-Teflo-Membran mit typischer
unregelmäßiger Mikroporenstruktur des
expandierten Teflonmaterials

Vergr. 4500 x
Markierung 10 μ m

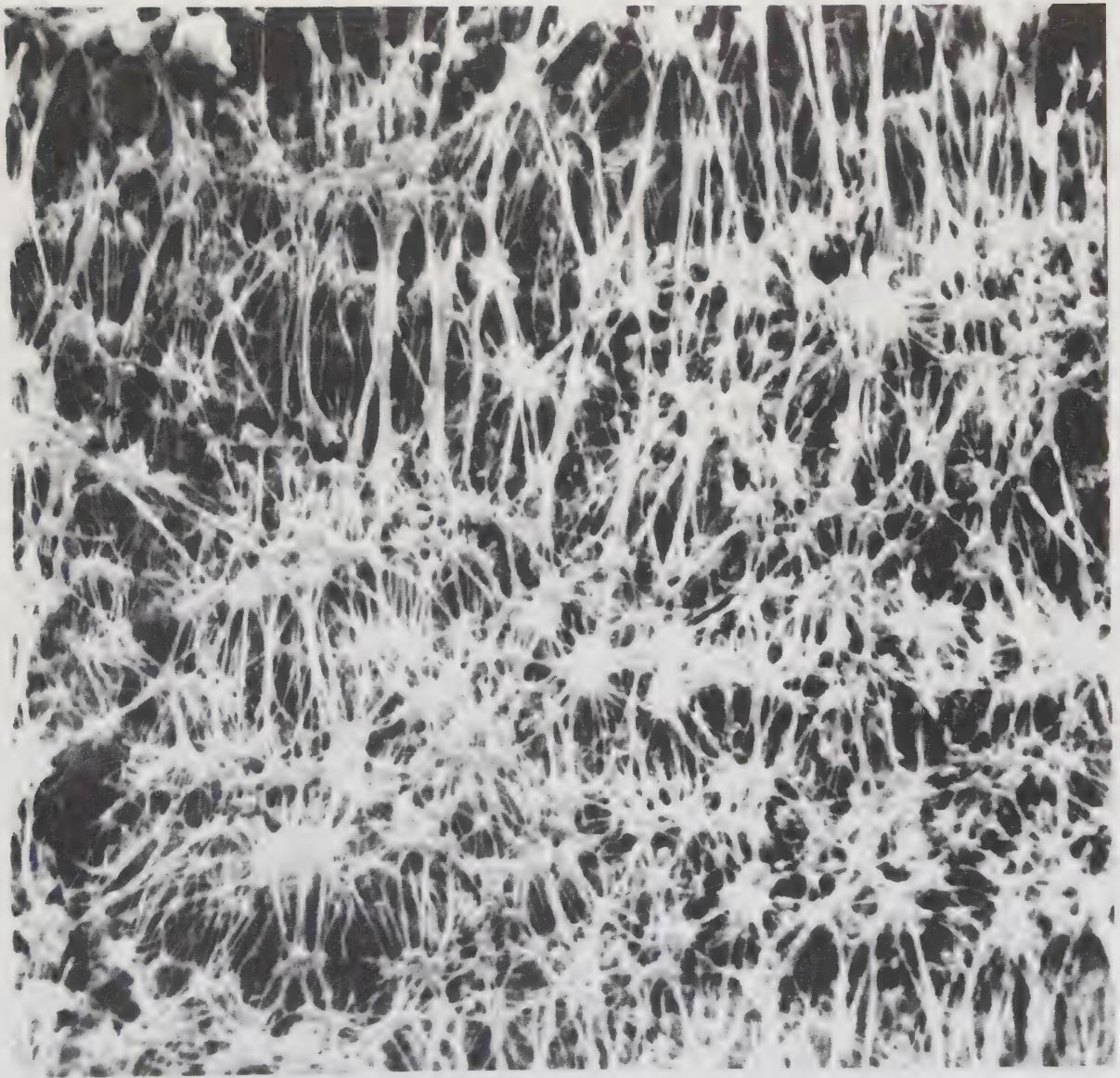


Abb.: 11 A Schrägaufsicht einer Anschnittfläche
am Übergang der Stege der quadratischen
Felder zum mikroporösen Membrananteil
einer Travenol-Teflo Membran nach 12
stündiger Perfusion unter Vollheparini-
sierung. Struktur der Ursprünge der netz-
artigen Teflonstränge.

Vergr. 12000 x
Markierung 3 μ m

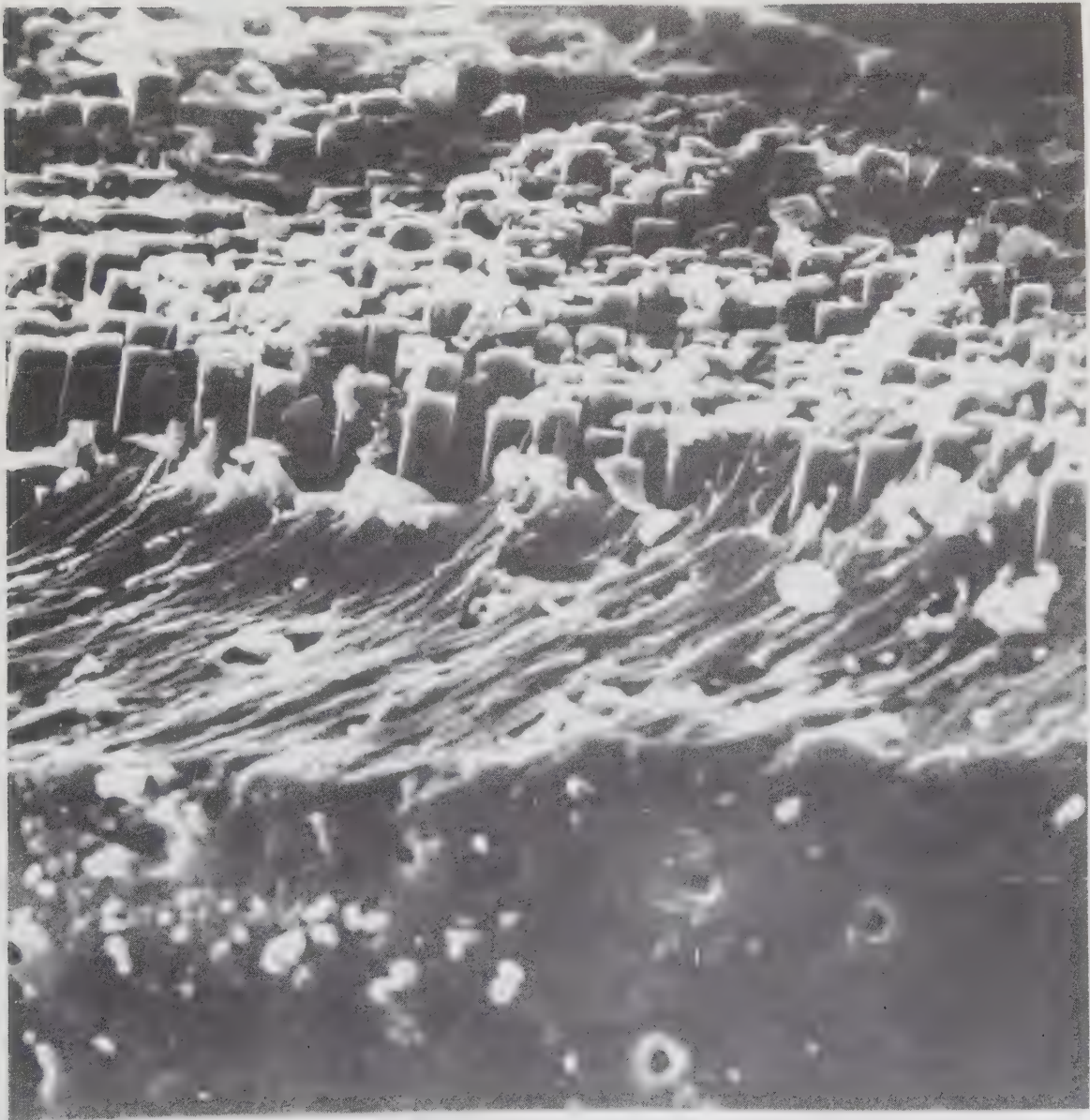


Abb.: 12 A Membran (Blutseite) eines Travenol-
Teflo-MO nach 12 stündiger Perfusion
unter Vollheparinisierung. Fibrin-
und Eiweißablagerungen im Netzwerk
der mikroporösen Membran

Vergr. 7500 x



Abb.: 13 A Membran (Gasseite) eines Travenol-
Teflo-MO nach 12 stündiger Perfusion
unter Vollheparinisierung. Ablagerungen
von denaturiertem Eiweiß und Zellfrag-
menten auf den Stegen

Vergr. 3000x
Markierung 3 μ m



Abb.: 14 A Membran (Gasseite) eines Travenol-
Teflo-MO nach 12 stündiger Perfusion
unter Vollheparinisierung. Krusten-
förmige Eiweißablagerungen auf den
Stegen und Darstellung einer großen
Zelle (Gefäßendothel?)

Vergr. 4500 x
Markierung 3 μ m

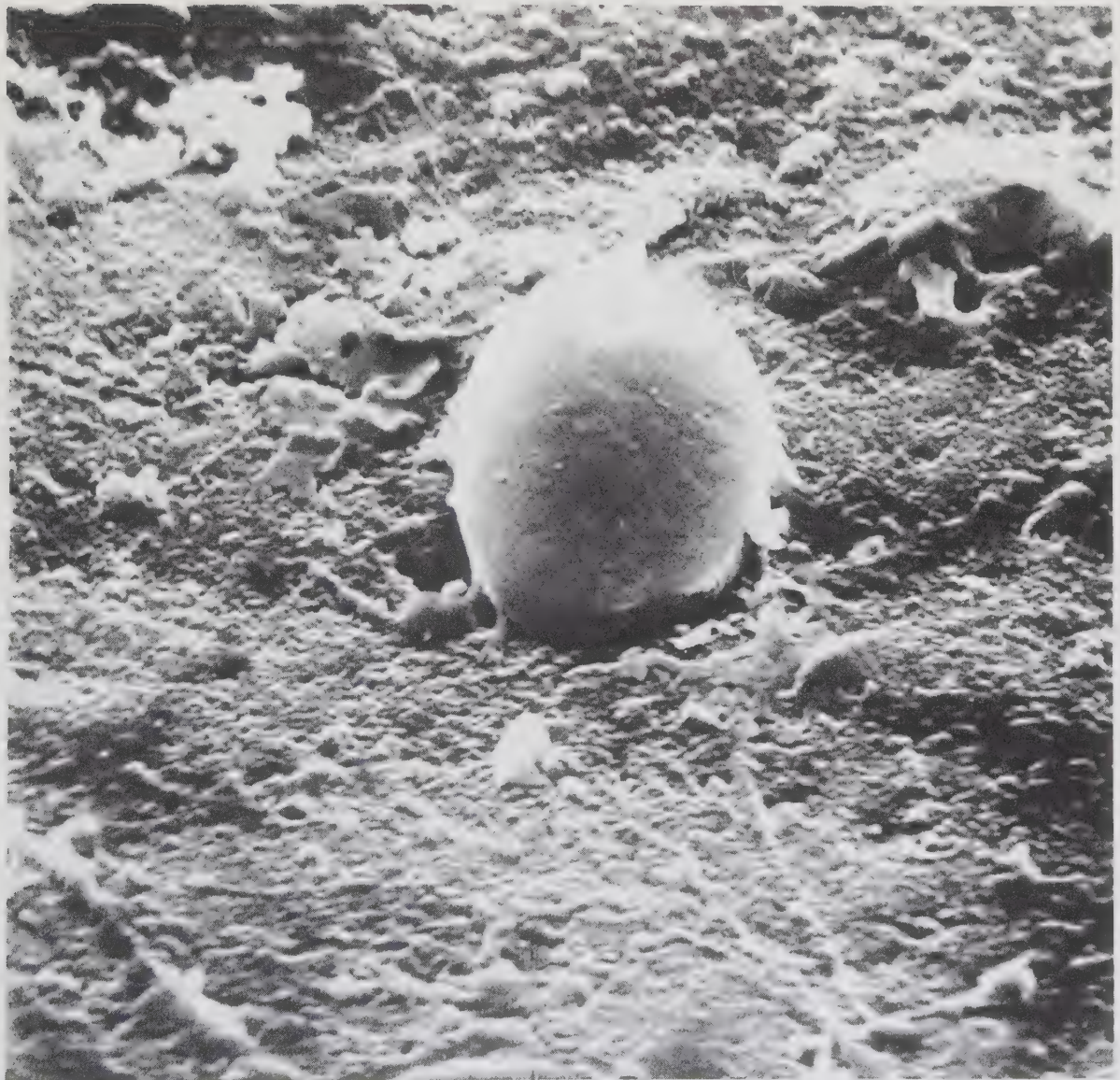


Abb.: 15 A Oberflächenschrägaufsicht einer
nativen Kolobow-MO-Membran mit
typischer "Strickwerk"-Struktur

Vergr. 105 x

Markierung 100 μ m

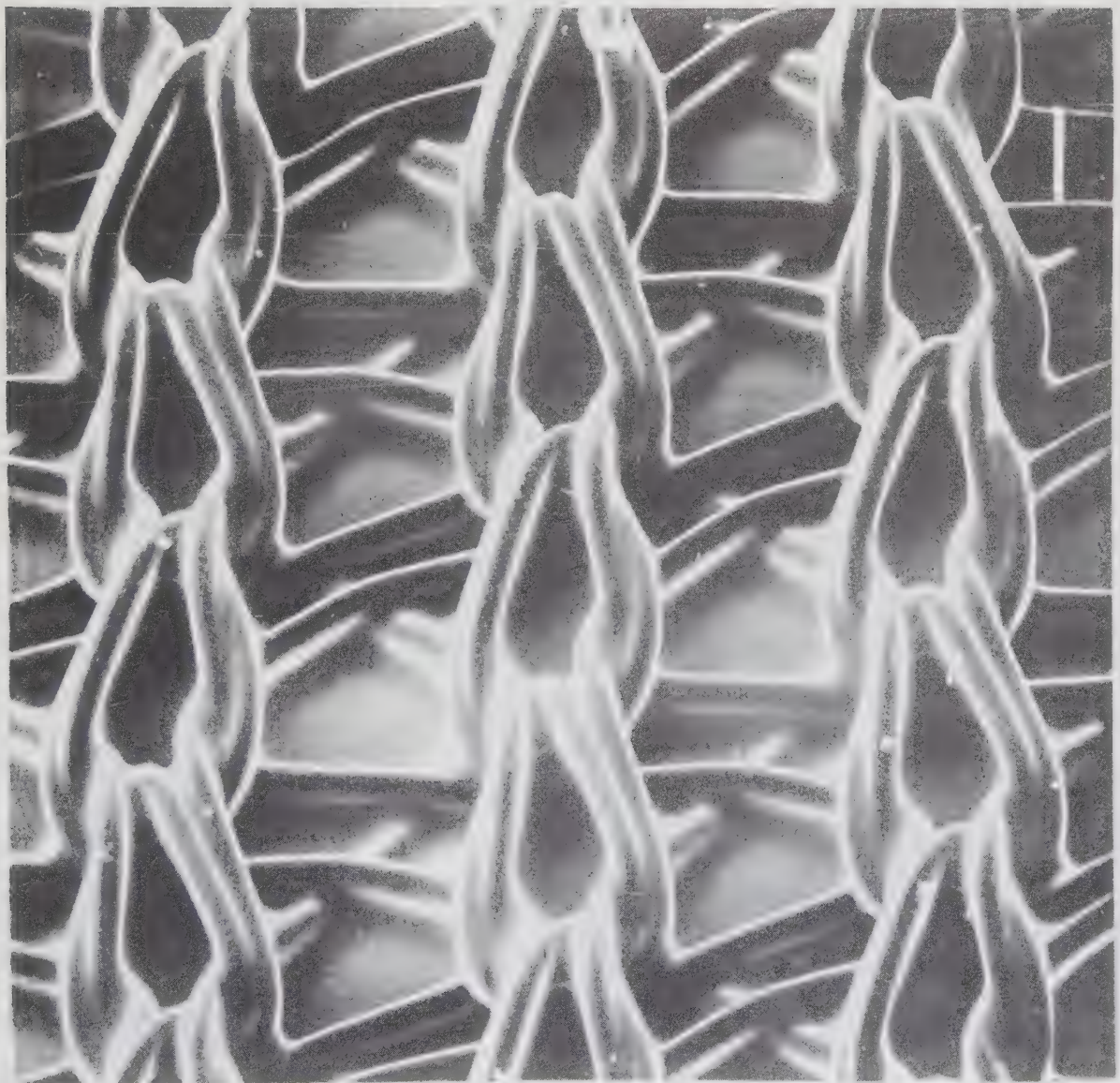


Abb.: 16 A

Nativ-Membran eines Kolobow-MO
mit grober Fältelung der das
" Strickwerk " umschließenden
Membranlage.

Vergr. 1500 x

Markierung 10 μ m

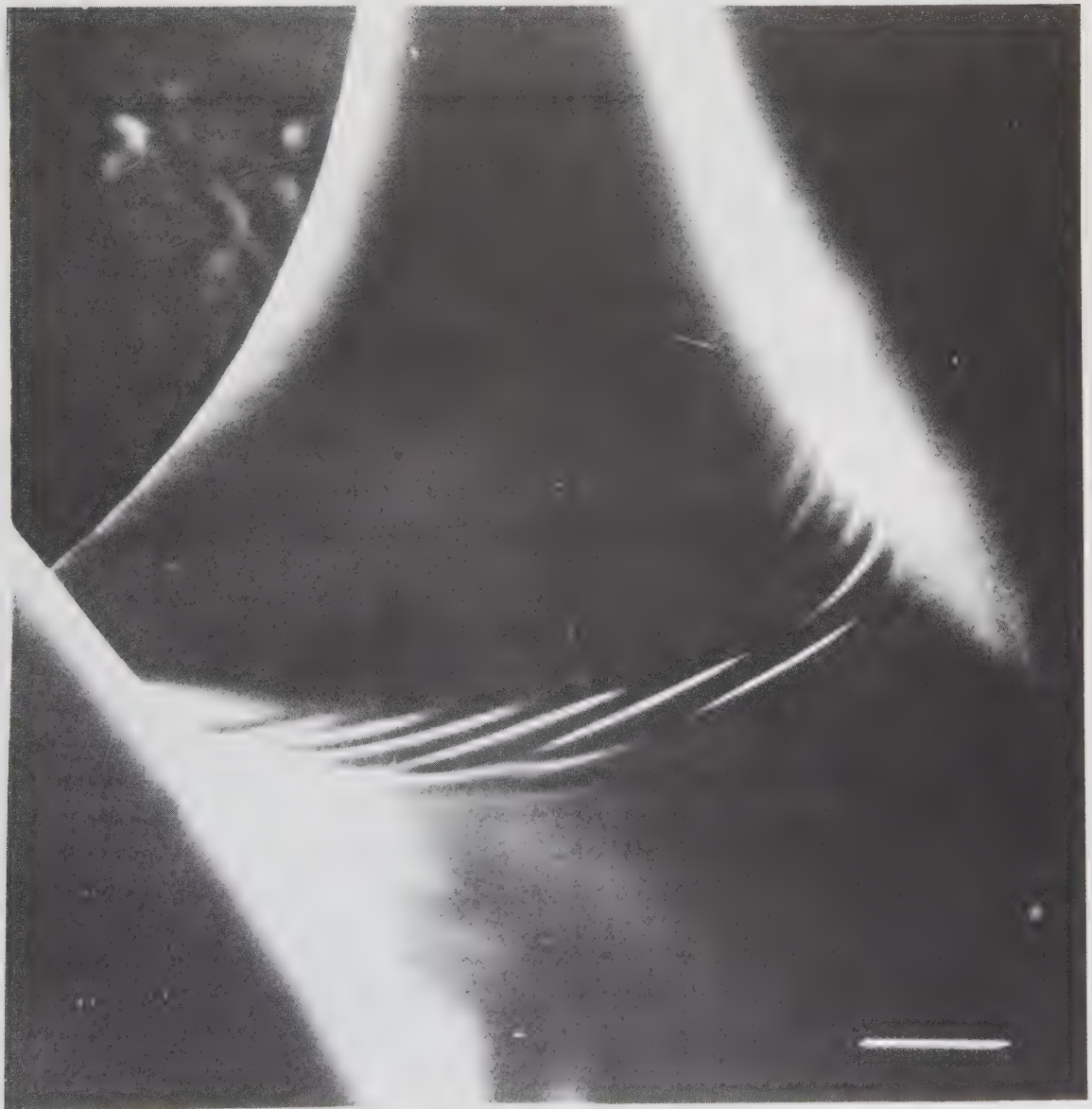


Abb.: 17 A Kantenanschnitt einer Kolobow-MO-
Membran (Blutseite in Aufsicht)
nach 12 stündiger Perfusion unter
Vollheparinisierung mit Darstellung
diffuser, aufgelockerter Eiweißab-
lagerungen

Vergr. 2400 x
Markierung 3 μ m



Abb.: 18 A Kantenanschnitt einer Kolobow-MO-
Membran nach 12 stündiger Per-
fusion unter Vollheparinisierung
mit Darstellung der Polyester-Stränge
des " Strickwerkes "

Vergr. 2400 x
Markierung 3 μ m



Abb.: 19 A Kantenanschnitt einer Kolobow-MO-Membran nach 12 stündiger Perfusion unter Vollheparinisierung mit Darstellung der Einbettung des " Strickwerkes " in die Membranlagen. Unterschiedliche Membrandicke über dem Strickwerk.

Vergr. 450 x

Markierung 10 μ m

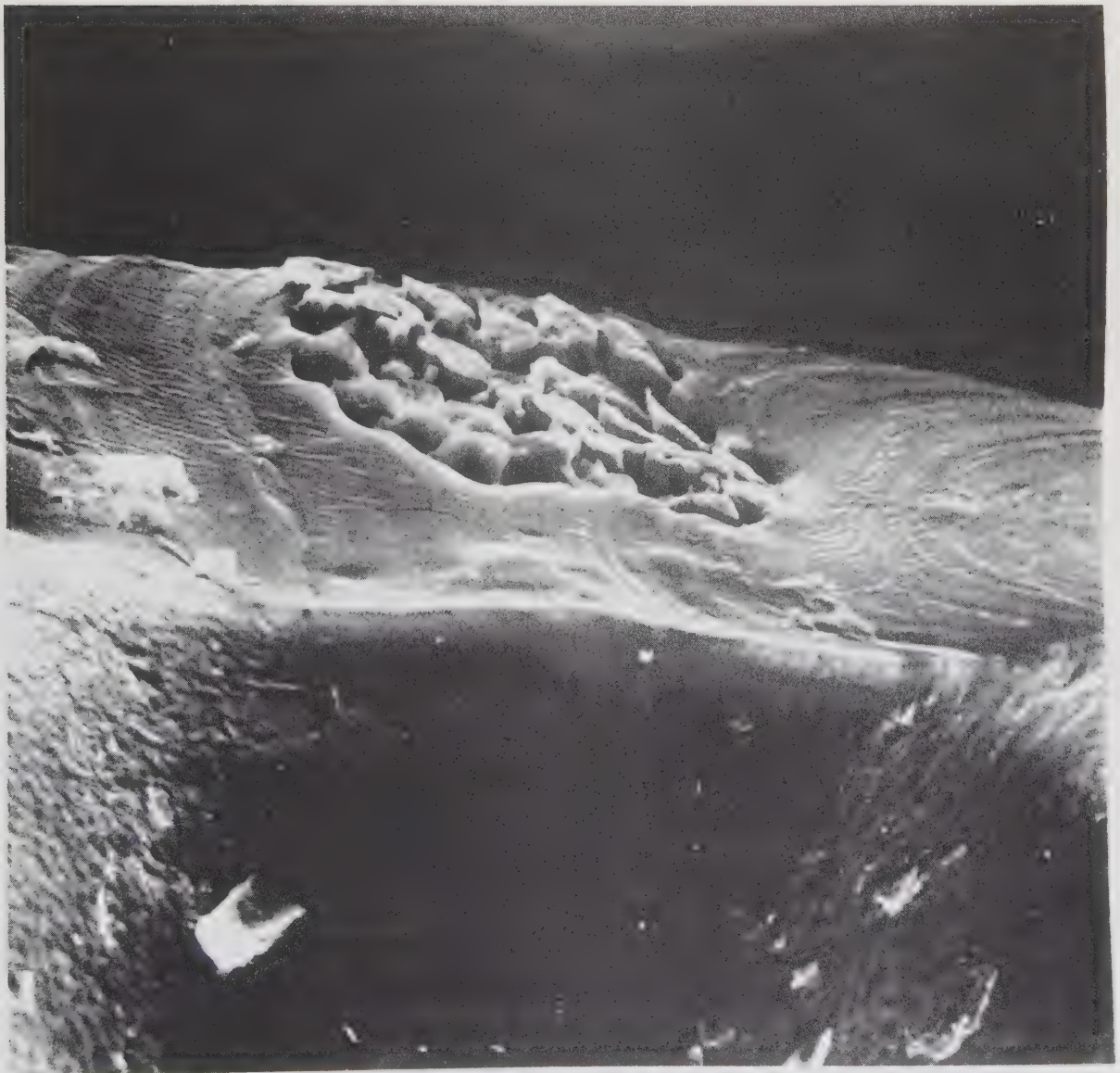


Abb.: 20 A Querschnitt der Membran eines Kolobow-MO
im oberen Bildanteil nach 12 stündiger
Perfusion unter Vollheparinisierung

Vergr. 150 x

Markierung 30 μ m



Abb.: 21 A Native Membran eines Kolobow-MO
mit Darstellung eines Defektes
der Membranlage (FFSR) über dem
" Strickwerk ".

Vergr. 4500 x
Markierung 10 μ m

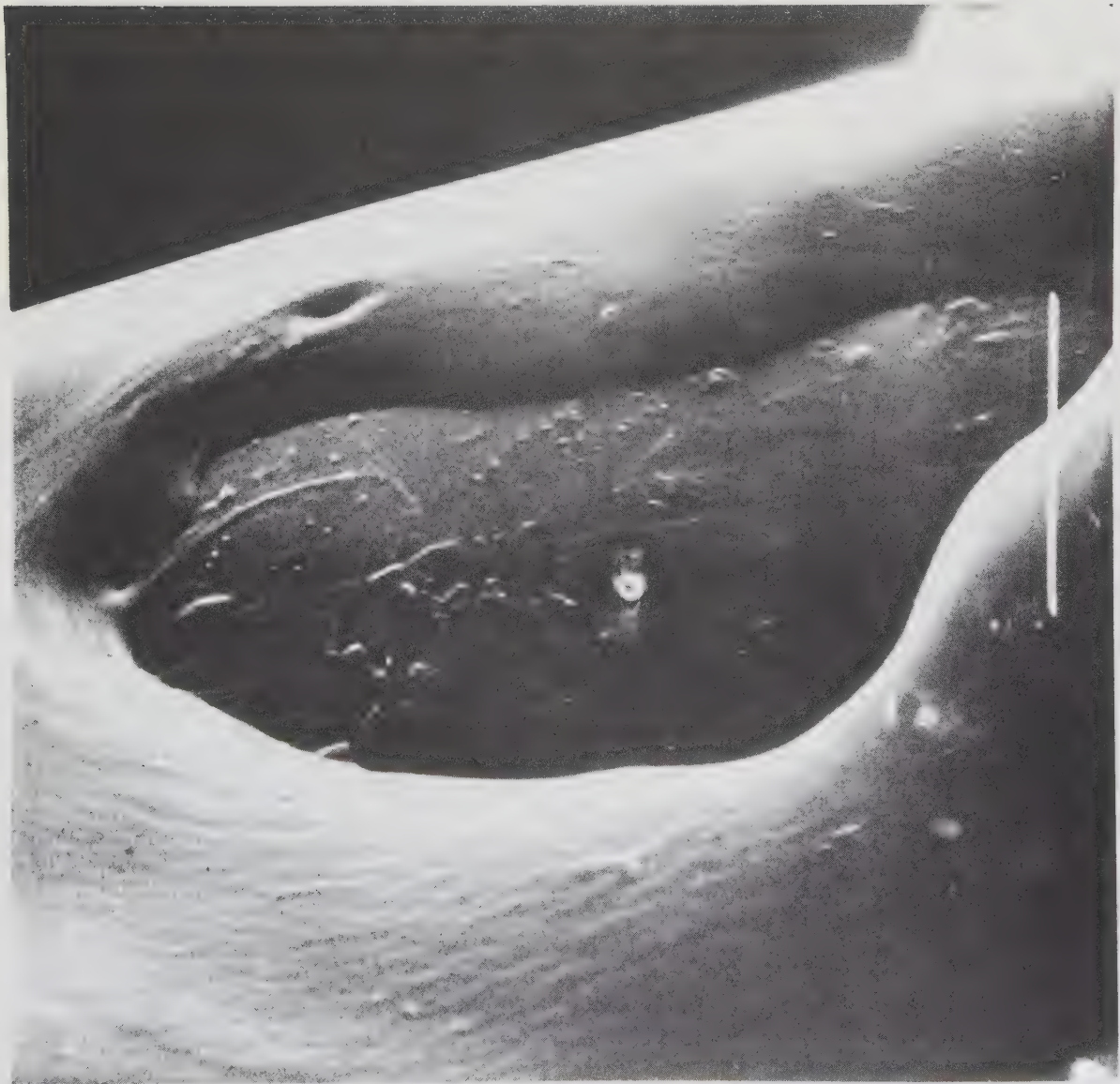


Abb.: 22 A Oberflächenaufsicht eines nativen
FFSR-beschichteten Silikongummi-
Schlauches mit typischer, unregel-
mäßiger Fältelung.

Vergr. 1500 x
Markierung 10 μ m

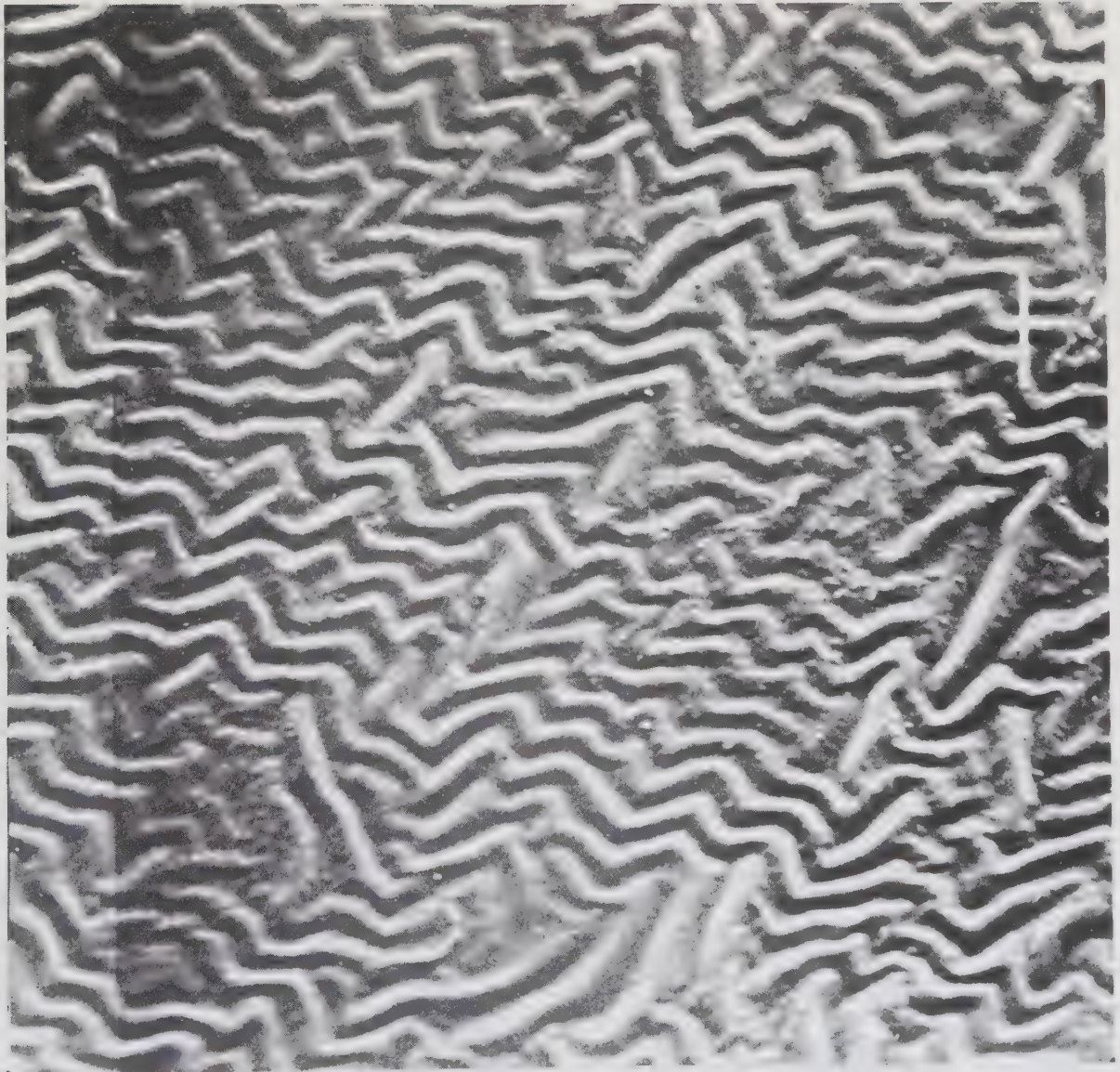


Abb.: 23 A

Oberflächenschrägaufsicht eines FFSR-
beschichteten Minireservoirs (Typ M 1)
nach 12 stündiger Perfusion unter Voll-
heparinisierung. Darstellung der unregel-
mäßigen Fältelungsstruktur mit diskreten
Eiweißablagerungen

Vergr. 4500 x

Markierung 10 μ m

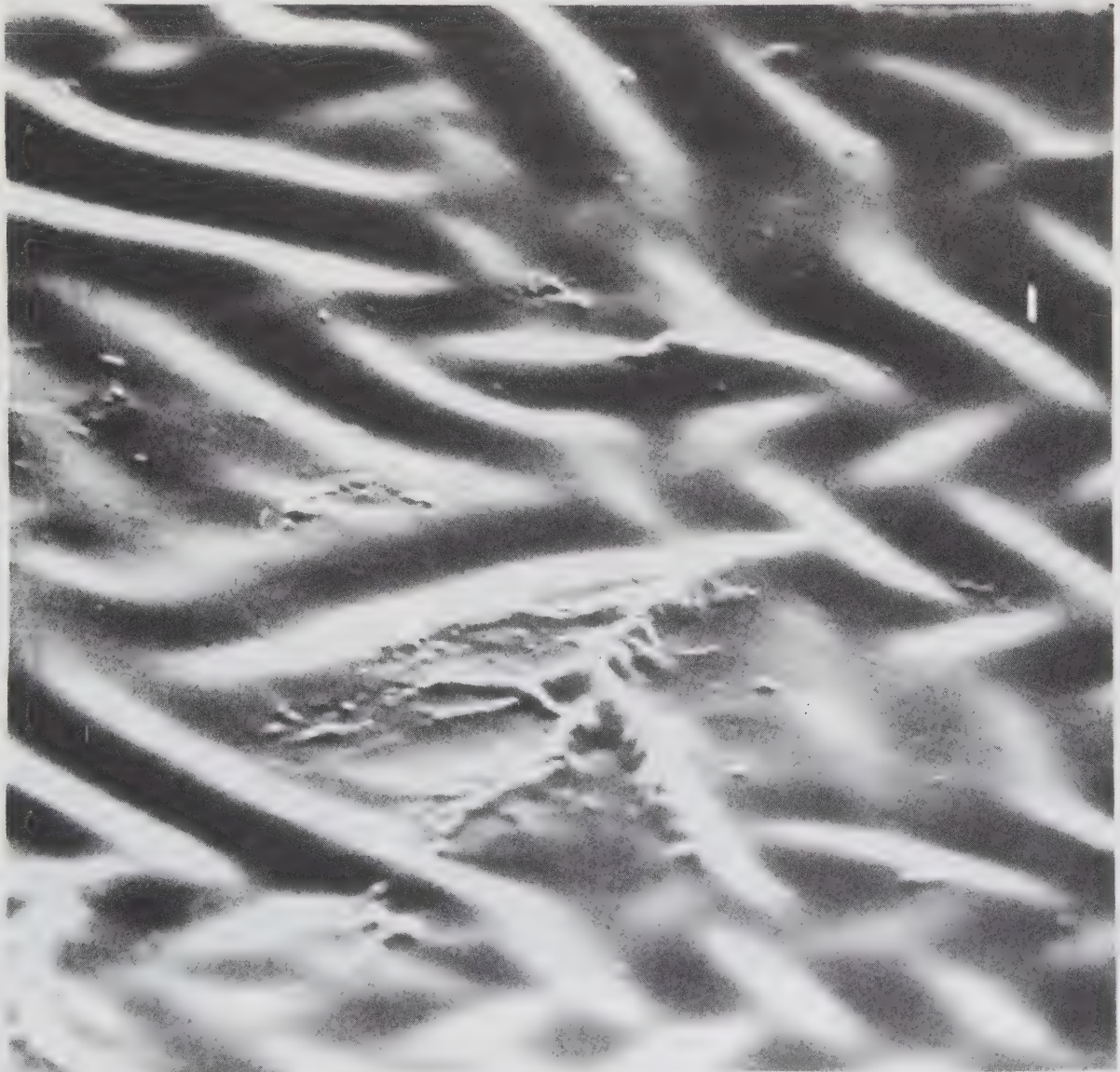


Abb.: 24 A Oberflächenaufsicht eines nativen
FFSR-beschichteten Silikongummi-
Schlauches mit Darstellung eines
" straßenförmigen " Beschichtungs-
defektes

Vergr. 3000 x
Markierung 10 μ m



Abb.: 25 A FFSR-beschichtete Membran (Blutseite)
eines Kolobow-MO nach 12 stündiger Per-
fusion unter reduzierter Heparinisierung
mit Darstellung von Einzelablagerungen
(Fibrin, Erythrocyten) in einem Fälte-
lungsareal.

Vergr. 6000 x
Markierung 1 μ m

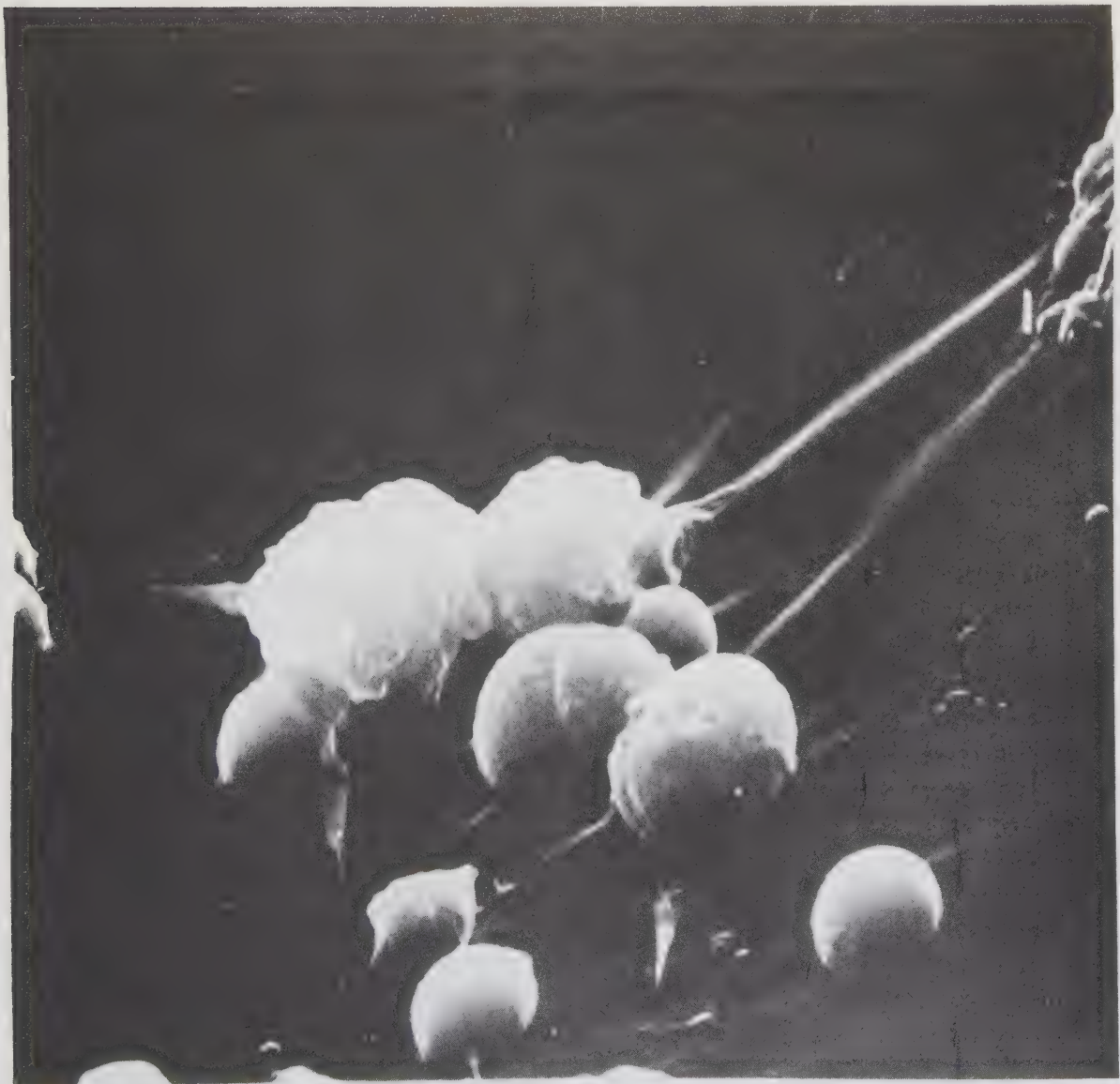


Abb.: 26 A FFSR-beschichtete Membran (Blutseite)
eines Kolobow-MO nach 12 stündiger Per-
fusion unter reduzierter Heparinisierung.
In der Übersicht fallen die regelmäßig
in den Vertiefungen des " Strickwerkes "
sich befindenden Ablagerungen auf,
während die übrigen Membranareale weit-
gehend frei davon sind.

Vergr. 300 x

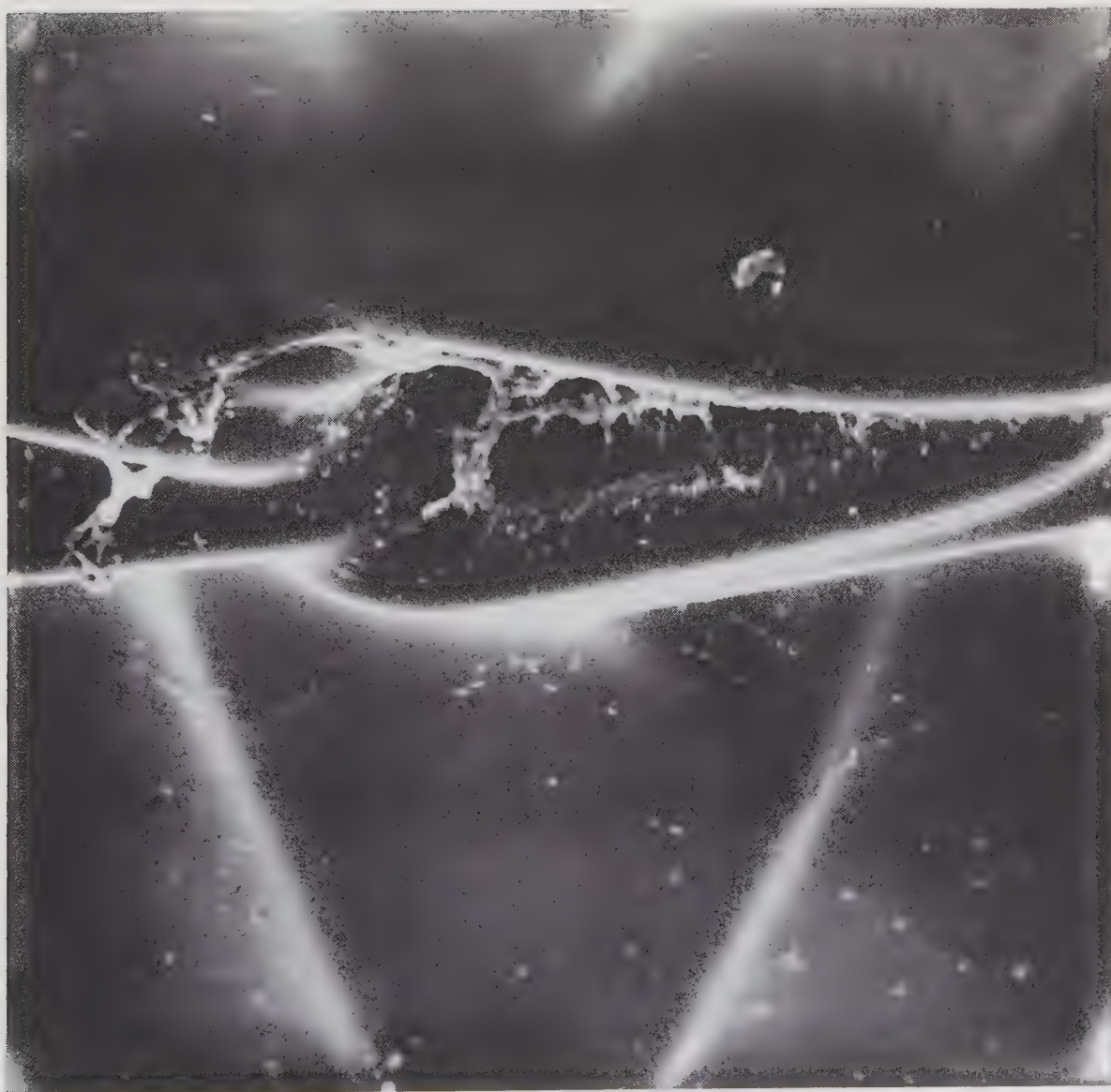


Abb.: 27 A FFSR-beschichtete Membran (Blutseite)
eines Kolobow-MO nach 12 stündiger Per-
fusion unter reduzierter Heparini-
sierung. Die in den Vertiefungen
des "Strickwerkes" entstehenden Ab-
lagerungen breiten sich über die an-
grenzenden Membranareale aus.

Vergr. 225

Markierung 100 μ m

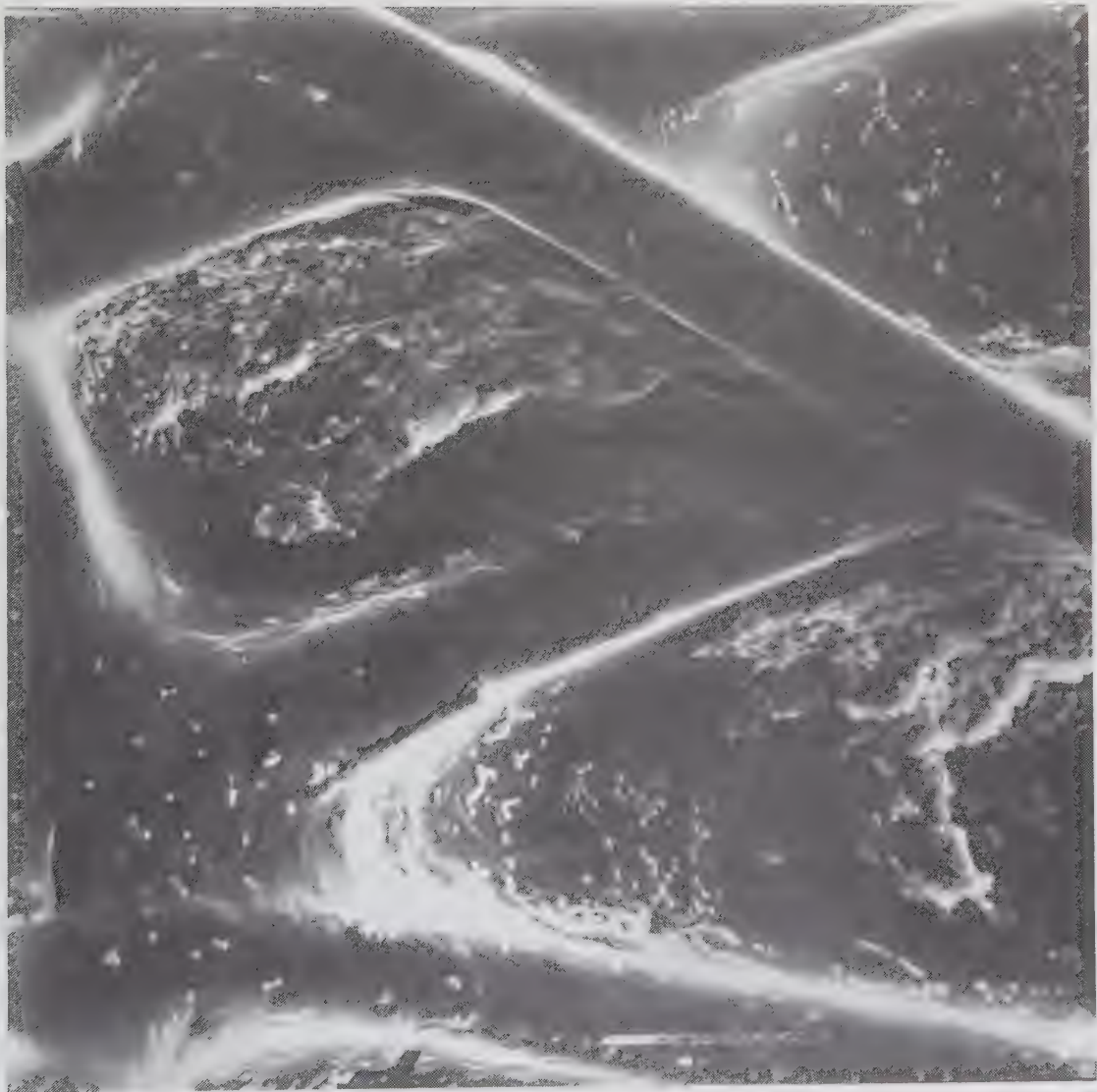


Abb.: 28 A FFSR-beschichtete Membran (Blutseite)
eines Kolobow-MO nach 12 stündiger Per-
fusion unter reduzierter Heparini-
sierung. Fast vollständige Ausfüllung
der Vertiefung des Strickwerkes durch
Ablagerungen.

Vergr. 1500 x

Markierung 10 μ m



Abb.: 29 A FFSR-beschichtete Membran (Blutseite)
eines Kolobow-MO nach 12 stündiger Per-
fusion unter reduzierter Heparinisierung
mit Darstellung massiver Fibrin- und Ei-
weißablagerungen unter Einschluß zellulärer
Blutbestandteile in der Vertiefung des
" Strickwerkes ".

Vergr. 3000 x
Markierung 10 μ m

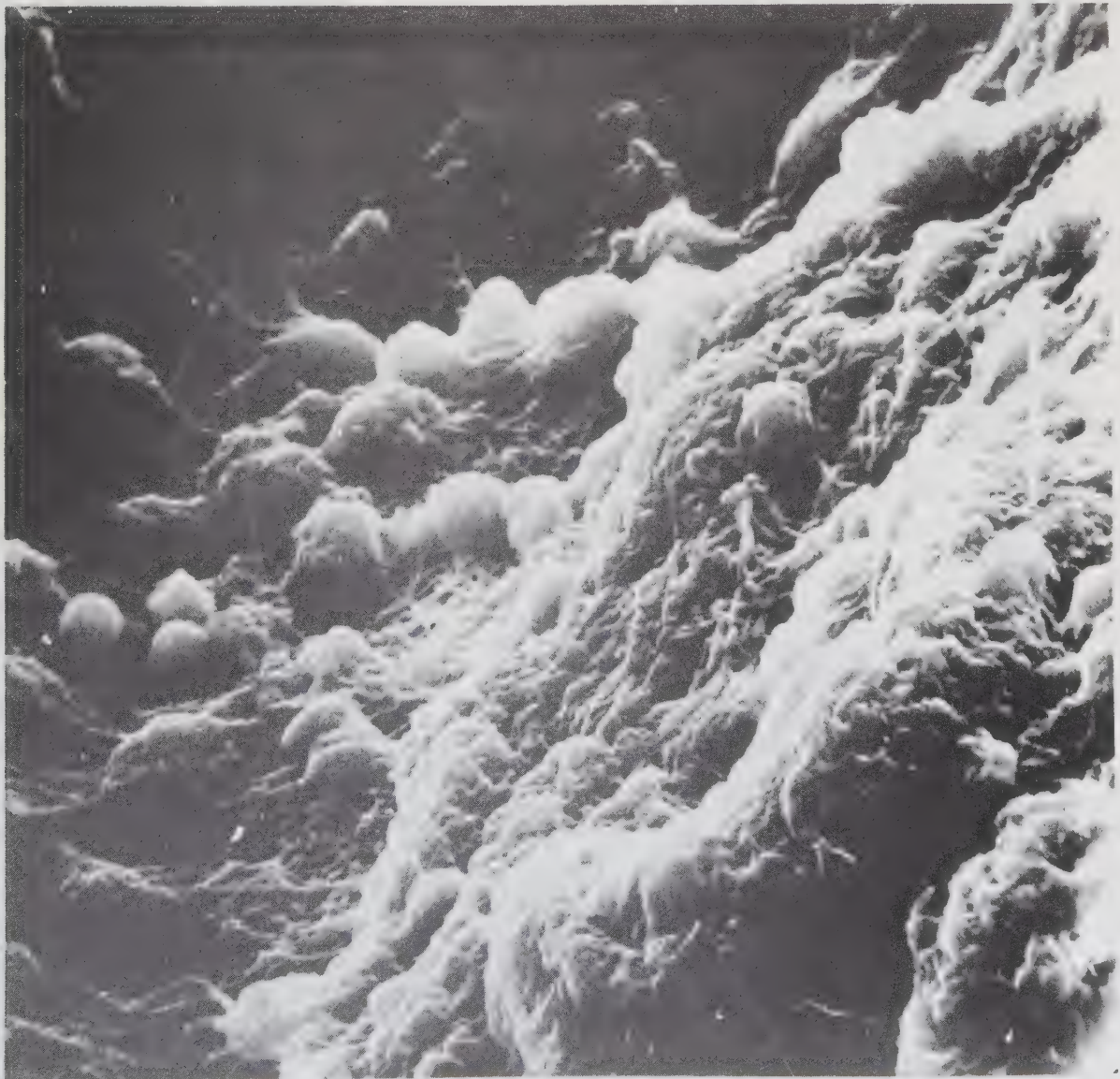


Abb.: 30 A

FFSR-beschichtete Membran (Blutseite)
eines Kolobow-MO nach 12 stündiger Per-
fusion unter reduzierter Heparinisierung.
Isolierte Ablagerung von Fibrin und Blut-
zellen bei weitgehend ablagerungsfreier
Umgebung. Fraglicher Membrandefekt unter
dem Thrombus.

Vergr. 3000 x

Markierung 10 μ m

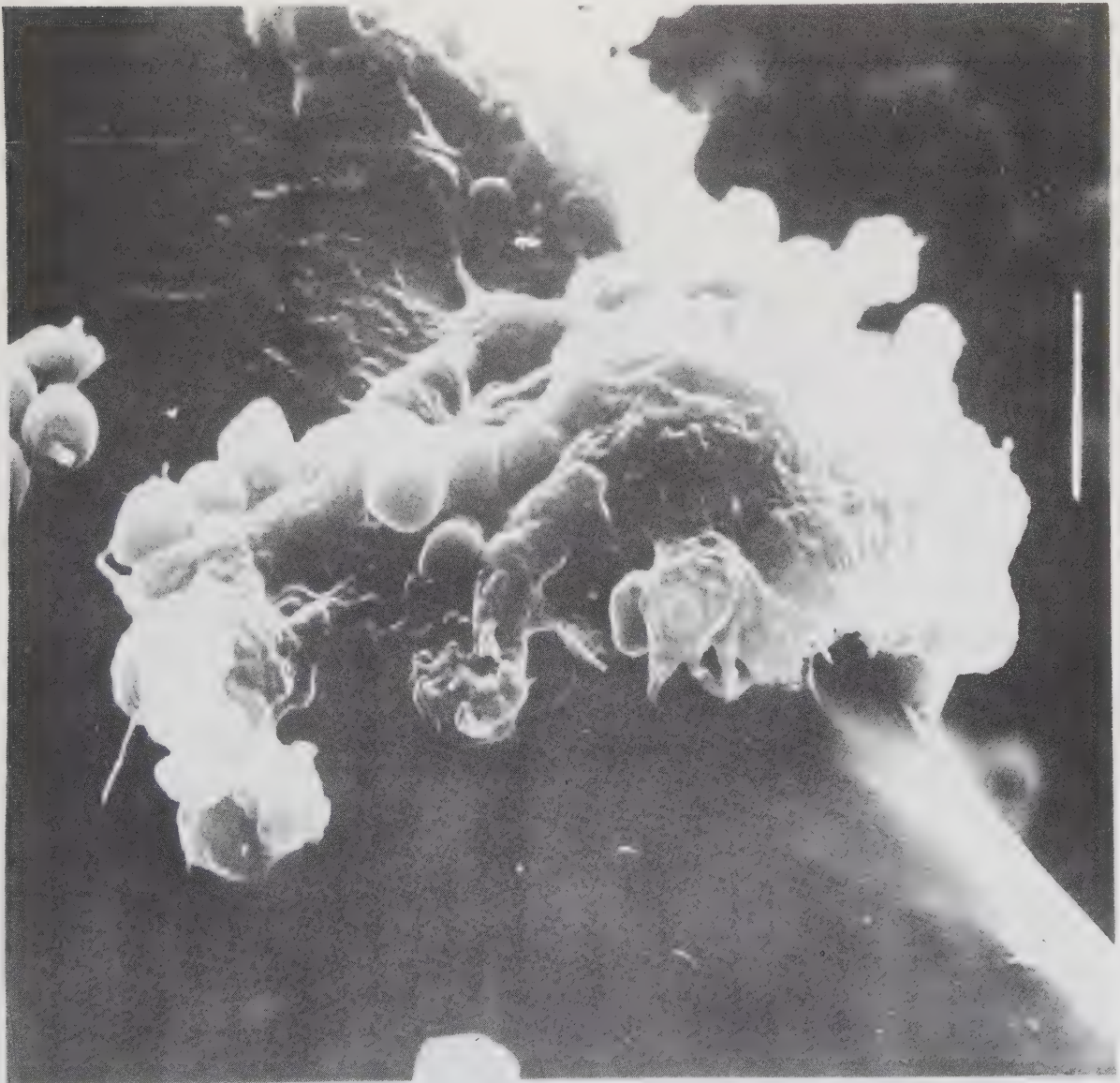


Abb.: 31 A FFSR-beschichtetes Minireservoir
(Typ M 1) nach 12 stündiger Per-
fusion unter reduzierter Heparini-
sierung. Areal aus dem mittleren
Abschnitt des Reservoirs mit Dar-
stellung der erhaltenen unregel-
mäßigen Fältelungsstruktur mit
vereinzelt Ablagerungen.

Vergr. 3000 x

Markierung 10 μ m

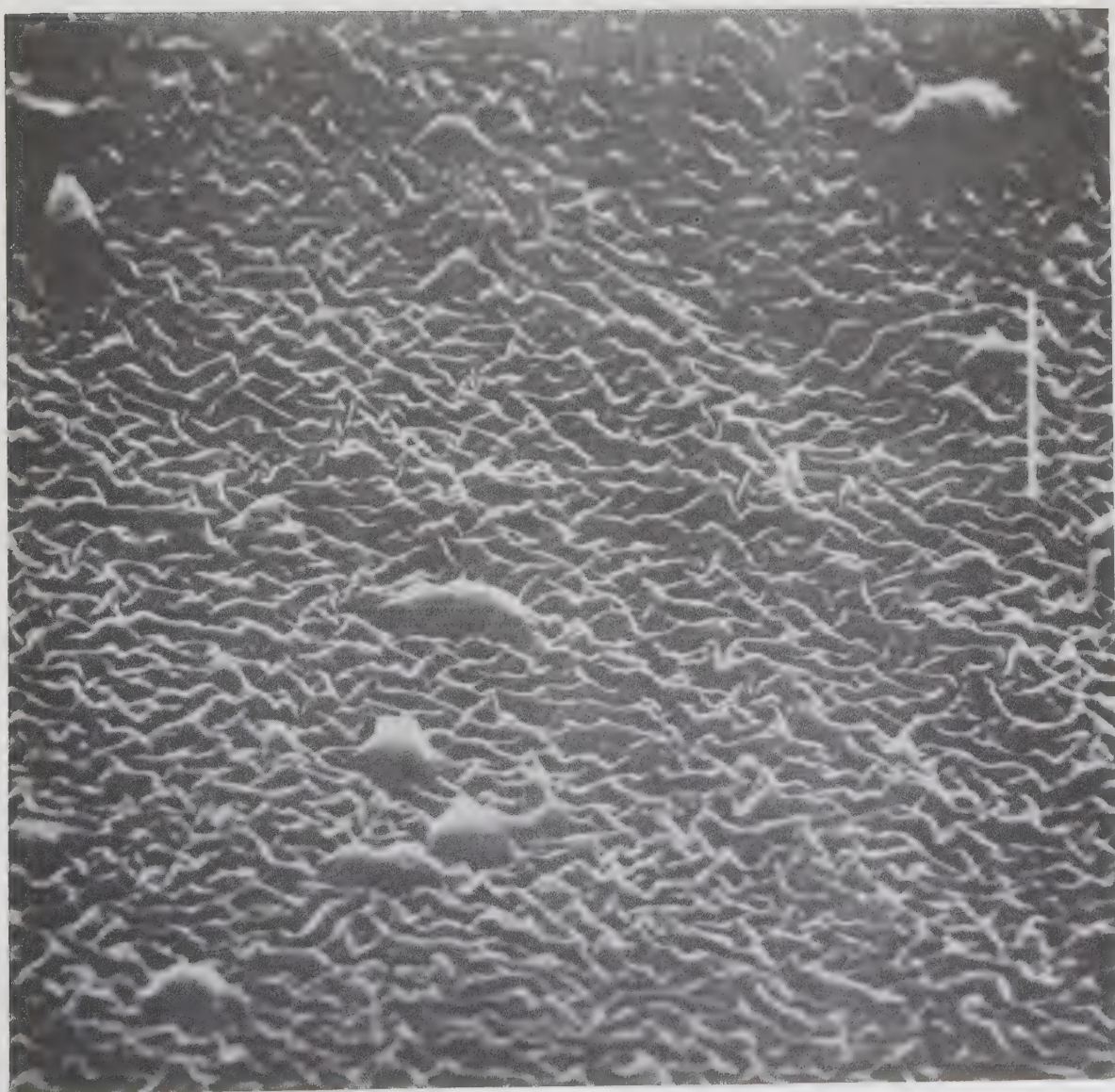


Abb.: 32 A FFSR-beschichtetes Minireservoir
(Typ M 1) nach 12 stündiger Per-
fusion unter reduzierter Heparini-
sierung. Areal aus einem Randbe-
zirk der Reservoirs mit Darstellung
einer homogen erscheinenden Eiweiß-
ablagerung auf der Oberfläche

Vergr. 3000 x
Markierung 10 μ m



Abb.: 33 A FFSR-beschichtetes Minireservoir
(Typ M 2) nach 12 stündiger Per-
fusion unter reduzierter Heparini-
sierung mit Darstellung von Einzel-
ablagerungen aus Fibrin und Blut-
zellen.

Vergr. 4500 x

Markierung 1 μ m

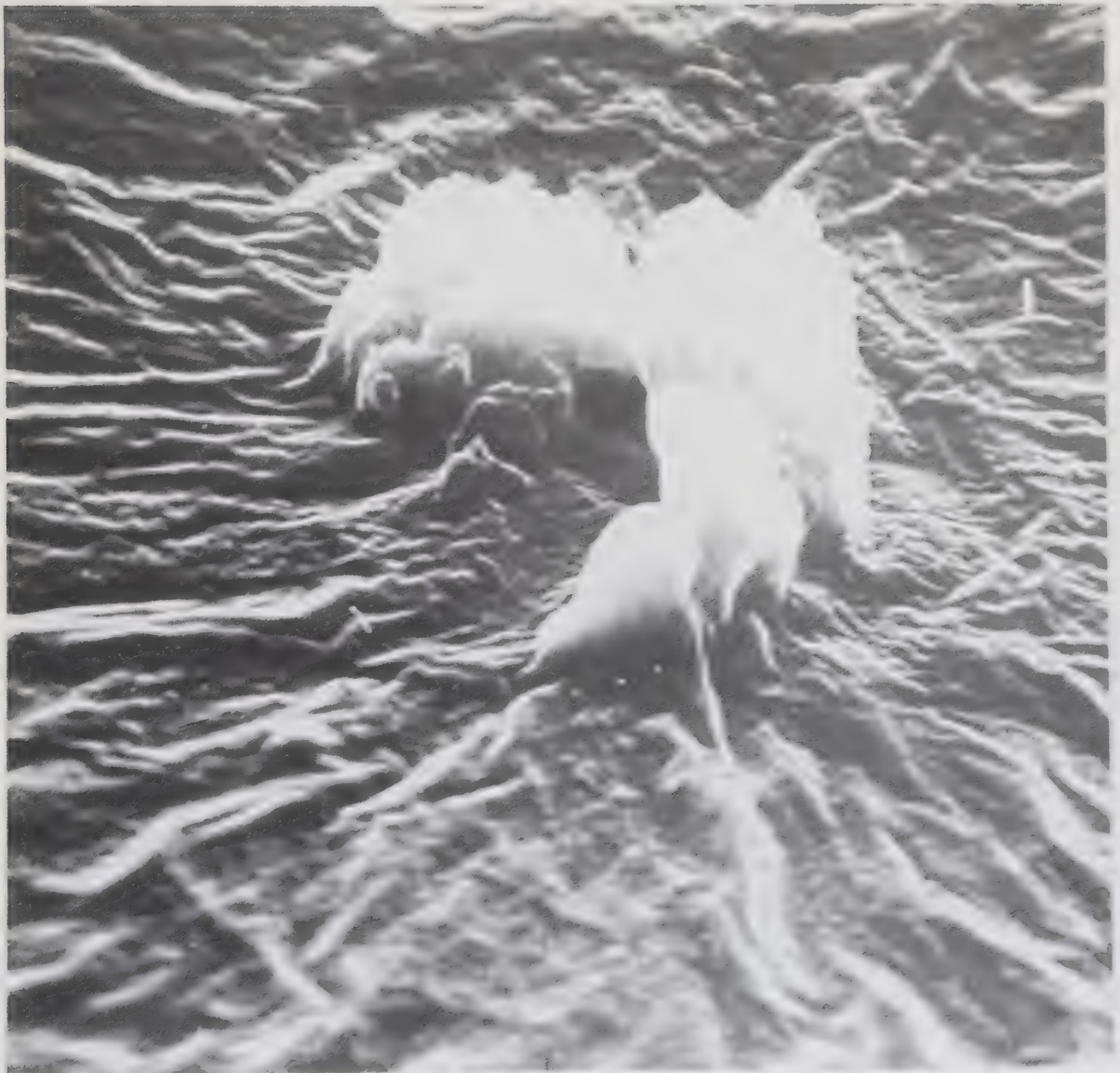


Abb.: 34 A FFSR-beschichteter Silikon-Gummi-
Schlauch nach 12 stündiger Per-
fusion unter reduzierter Heparini-
sierung. Darstellung der Fältelungs-
struktur der Oberfläche ohne nennens-
werte Ablagerungen

Vergr. 1500 x
Markierung 10 μ m



Abb.: 35 A FFSR-beschichteter Silikon-Gummi-
Schlauch nach 12 stündiger Perfusion
unter reduzierter Heparinisierung.

Areal hinter einem Konnektor mit
ausgiebigen Fibrinablagerungen
unter Einschluß von Blutzellen

Vergr. 1500 x

Markierung 10 μ m

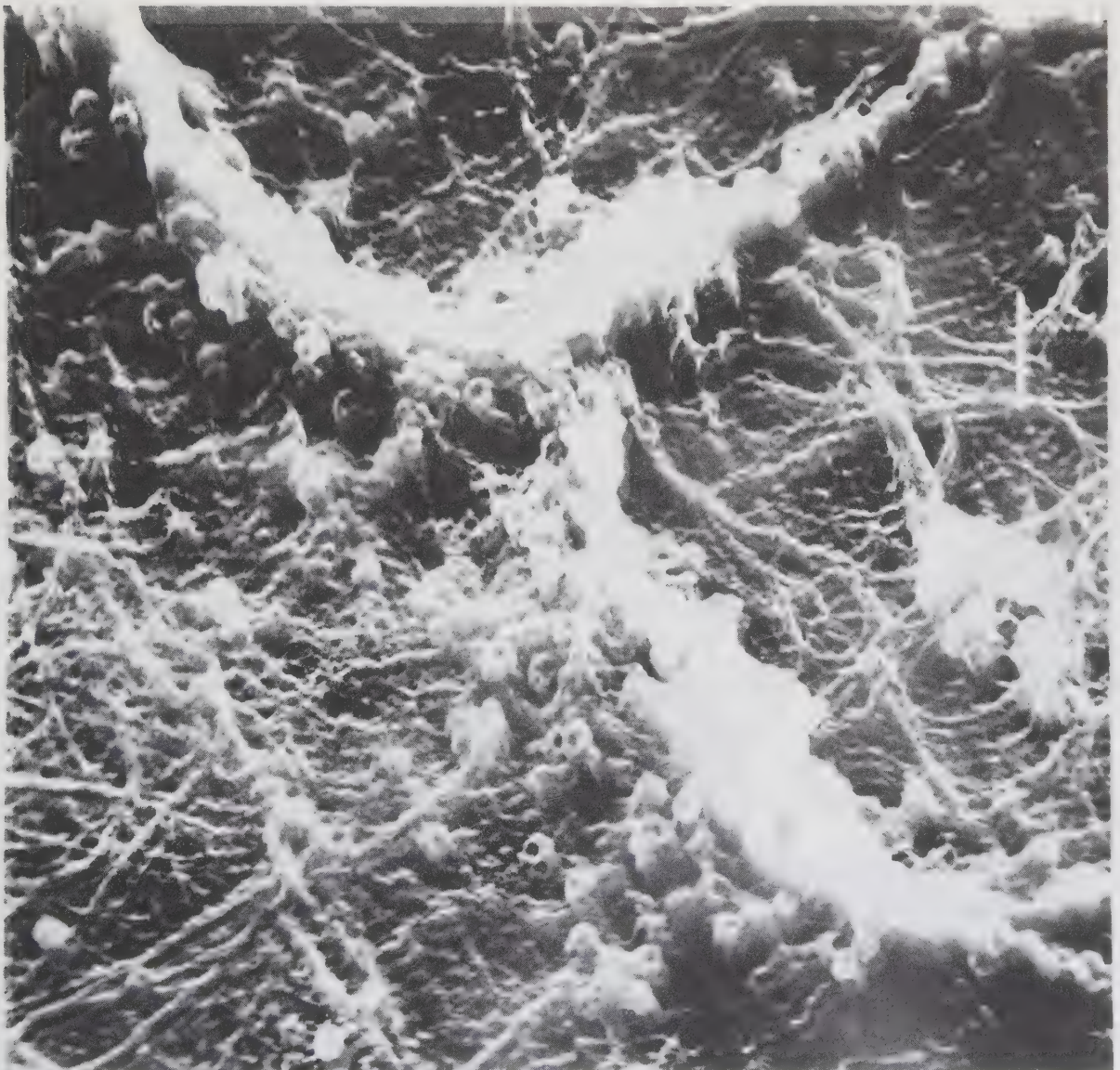


Abb.: 36 A

FFSR-beschichteter Silikon-Gummi-
Schlauch nach 12 stündiger Per-
fusion unter reduzierter Heparini-
sierung. Areal aus dem Pumpenschlauch.
Die Oberflächenstruktur ist unregel-
mäßig gefeldert. Eine Fältelung ist
nicht zu erkennen. Darstellung einer
netzartigen Fibrinablagerung unter
Einschluß vereinzelter Blutzellen

Vergr. 3000 x

Markierung 3 μ m

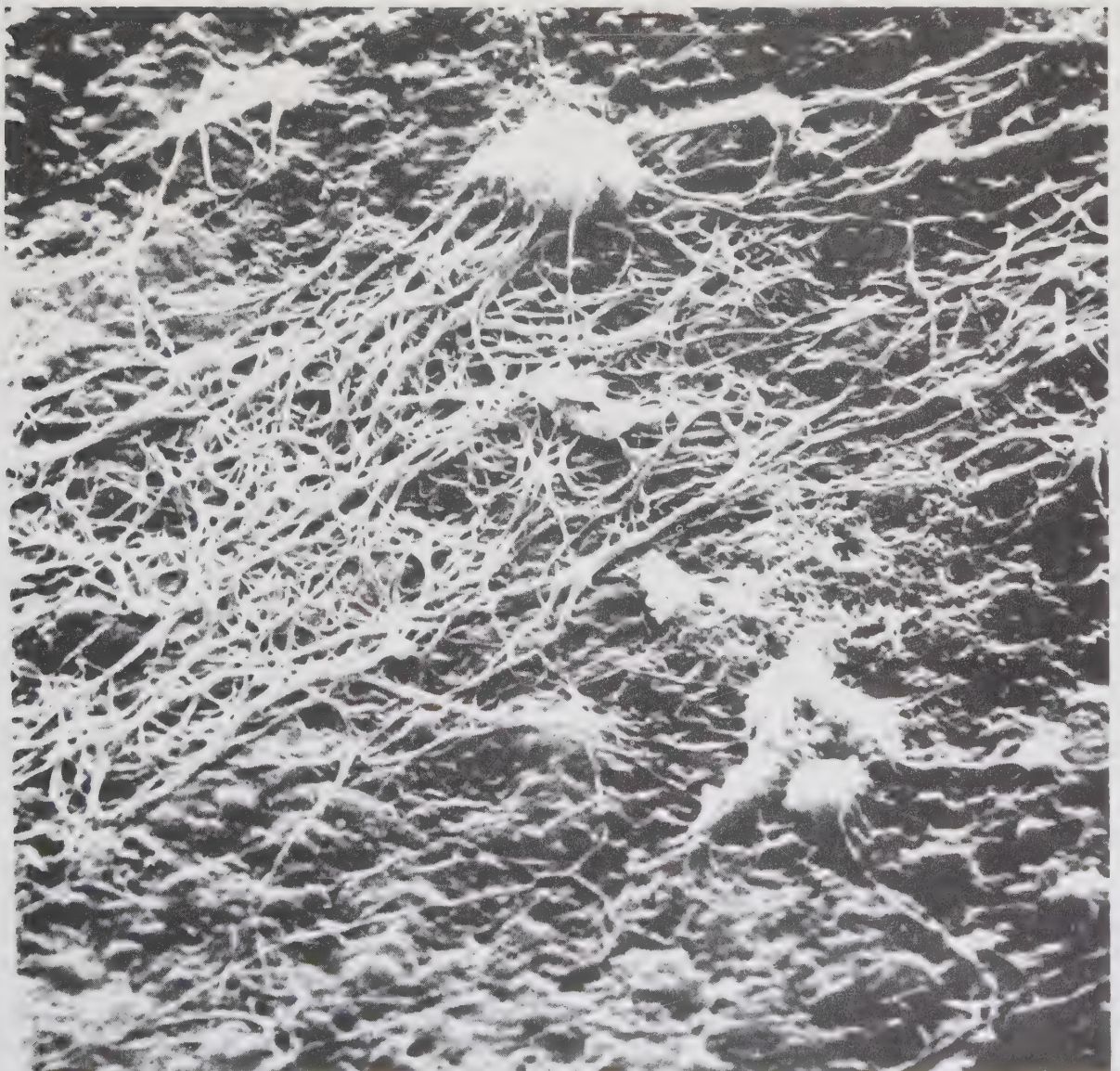
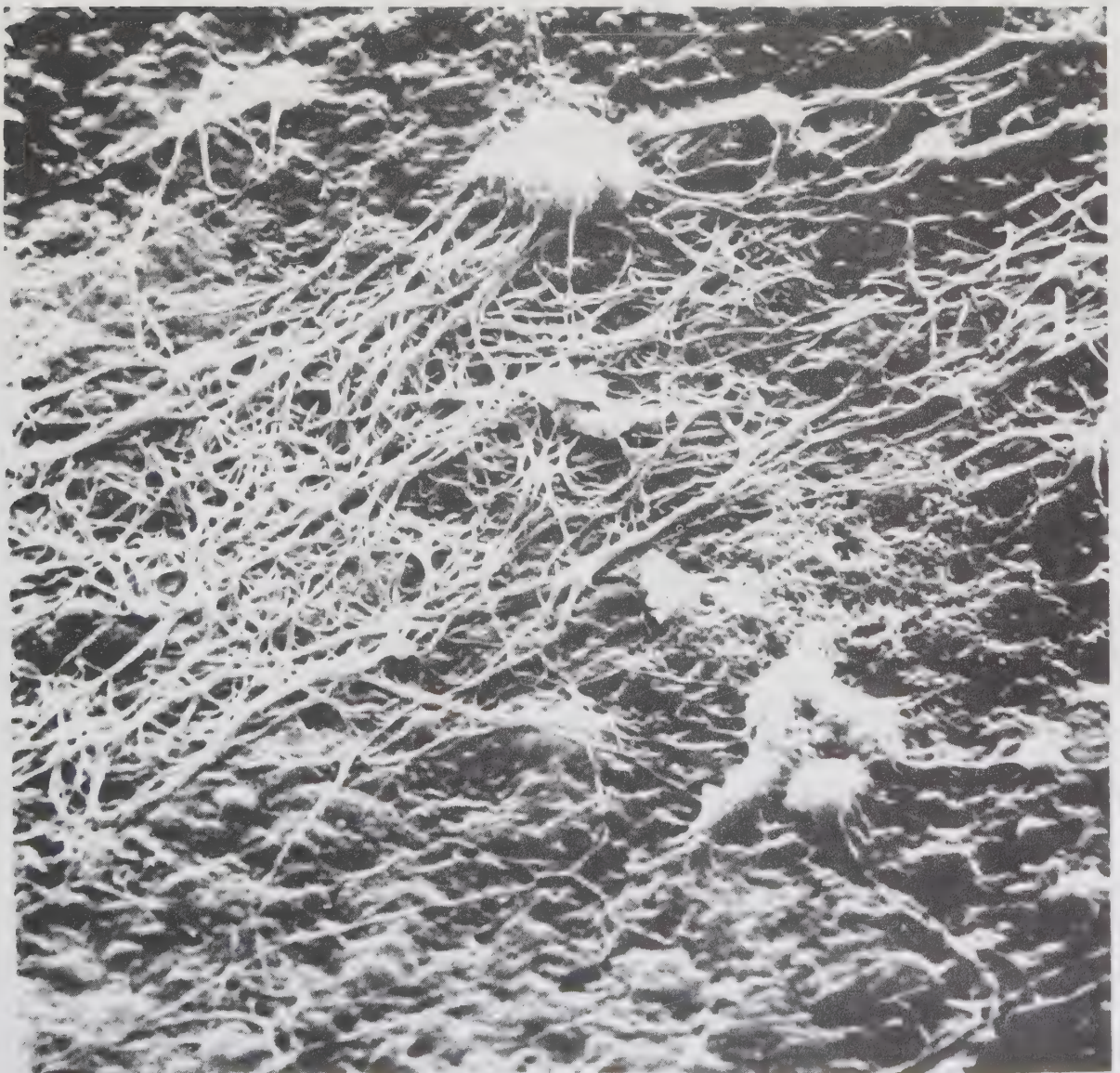


Abb.: 36 A

FFSR-beschichteter Silikon-Gummi-
Schlauch nach 12 stündiger Per-
fusion unter reduzierter Heparini-
sierung. Areal aus dem Pumpenschlauch.
Die Oberflächenstruktur ist unregel-
mäßig gefeldert. Eine Fältelung ist
nicht zu erkennen. Darstellung einer
netzartigen Fibrinablagerung unter
Einschluß vereinzelter Blutzellen

Vergr. 3000 x
Markierung 3 μ m



NACHWORT

Die vorliegende Arbeit ist während meiner Tätigkeit als wissenschaftlicher Assistent an der Chir.Klinik und Poliklinik, Klinik B der Universität Düsseldorf unter finanzieller Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Sonderforschungsbereich Kardiologie Düsseldorf) entstanden. Das Thema ergab sich aus der langjährigen Beschäftigung der Klinik mit Fragen der Langzeitperfusion und Membranoxygenierung.

Herrn Prof.Dr.W.Bircks gilt mein besonderer Dank. Er hat durch großzügig gewährte Selbständigkeit und Freistellung von klinischen Verpflichtungen, sowie durch kritische Beratung bei der Planung und Durchführung meine Arbeit maßgebend gefördert.

Herrn Prof.Dr.H.-D.Schulte und Prof.Dr.K.Falke bin ich für die immer gewährte, tätige Mithilfe bei der Durchführung der tierexperimentellen Untersuchungen dankbar.

Mein Dank gilt auch den Mitarbeitern des HLM- und Klinischen Labors, sowie den Herren Prof.Dr.H.Brüster, Prof.Dr.W.Hort und Prof.Dr.K.-A.Rosenbauer, die durch Arbeiten in ihren Instituten mich wesentlich unterstützt haben.

Herrn Prof.Dr.W.Bircks, Herrn Prof.Dr.H.Brüster und Herrn Prof.Dr.G.Arnold danke ich für die Übernahme der Referate.

